FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1921 — THÈSE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean CATHALA

Interne des hôpitaux de Paris.
Moniteur au Laboratoire d'anatomie pathologique
de la Faculté.

L'ADÉNOME SOLITAIRE

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

Président : P. TEISSIER, *Professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1921

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER

Professeur de clinique des maladies contagieuses,
Membre de l'Académie de médecine

Hommage de respectueuse et fidèle reconnaissance.

L'ADÉNOME SOLITAIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE

Le point de départ de ce travail est une tumeur solide, encapsulée, implantée par une large base sur un foie sain, que MM. Toupet et Flandrin ont enlevée chirurgicalement, avec un plein succès opératoire, et dont ils ont bien voulu nous confier l'examen histologique. S'agissait-il d'une tumeur primitive du foie? Et quelles en étaient les dispositions bénignes ou malignes?

C'est pour répondre à cette double question que nous avons été incité, à rechercher dans la littérature des cas analogues; puis, nous avons pu, grâce à la bienveillance de M. le Professeur P. Duval et de notre maître M. le Professeur agrégé Roussy, nous procurer d'autres échantillons de tumeurs primitives encapsulées du foie. L'ensemble de ces faits rentre dans la catégorie un peu imprécise des adénomes solitaires du foie. La caractéristique de l'adénome solitaire est d'être une tumeur primitive, encapsulée, développée aux dépens des cellules hépatiques, dans un foie sain, ou du moins indemne de tout processus d'hépatite chronique. Or, l'étude des faits montre, que l'on groupe ainsi, sous le même nom à côté de tumeurs adénomateuses certainement bénignes, d'autres tumeurs primitivement enkystées, mais que leur tendance à l'envahissement vasculaire, sans d'ailleurs grande modification de leur type cyto-architectural, et, à la diffusion de noyaux secondaires intra-hépatiques, doit faire considérer comme des cancers primitifs du foie, mais cancers d'un type bien spécial, puisque leur origine est une tumeur adénomateuse encapsulée.

Nous rapporterons d'abord deux observations typiques de l'une et l'autre variété, que nous avons pu étudier personnelle-

ment, puis, nous passerons en revue les principaux cas publiés pour critiquer ensuite les interprétations, et voir, si l'adénome solitaire apporte appui ou contradiction aux théories générales (embryonnaires, irritatives) proposées pour expliquer la genèse des tumeurs primitives. C'est dire, qu'à propos d'un cas particulier, nous essayerons la solidité des idées en cours, sur le problème général des tumeurs. Les adénomes solitaires se prêtent assez bien à ce genre d'enquête, avec leurs deux variétés : adénomes bénins et adénomes malins; d'ailleurs, comme nous le verrons, les interprétations sont assez contradictoires. Les auteurs allemands, avec Ribbert, font de l'adénome solitaire malin le type de l'adénome embryonnaire, alors qu'en France la grande masse des faits où l'adénome s'est rencontré dans des foies cirrhotiques, a incliné les auteurs vers la théorie irritative qui reçoit son expression parfaite dans les travaux de M. Ménétrier.

Pour nous, sans idée a priori, après étude du sujet et examen de quelques faits précis, nous nous proposons seulement de savoir : si sous ce mot « adénome embryonnaire », il y a un fait ou une apparence; et si l'adénome sans cirrhose, sans stigmate d'irritation chronique, ne force pas à limiter singulièrement le rôle de celle-ci.

Il nous restera à envisager quelques points d'intérêt pratique puisque l'adénome du foie tend à devenir chirurgical, et qu'en fait, les tumeurs de nos deux observations types sont des pièces opératoires.

Obs. I. — *Adénome solitaire bénin. Dysembryome hépatique simple (Chirurgical)* (1). Voir Pl. I.

« Mme X..., 55 ans, sans antécédents personnels intéressants, opérée vers l'âge de 40 ans d'un fibrome de l'ovaire gauche. En Janvier 1916, la malade s'aperçoit qu'elle porte sous le rebord costal gauche une tumeur indolore grosse comme une noix. Un médecin fait le diagnostic de rein flottant. Aucune douleur, aucun trouble de quelque nature que ce soit. M. P. Duval l'examine

(1) Cette observation, qui appartient à MM. P. Duval et G. Roussy a déjà été communiquée à la Société de Chirurgie (18) par M. le Professeur P. Duval avec une note histologique de notre ami R. Leroux. Nous en avons repris l'étude personnelle sur les coupes qu'il a bien voulu nous communiquer.

Obs. I. — Dysembryome hépatique simple.

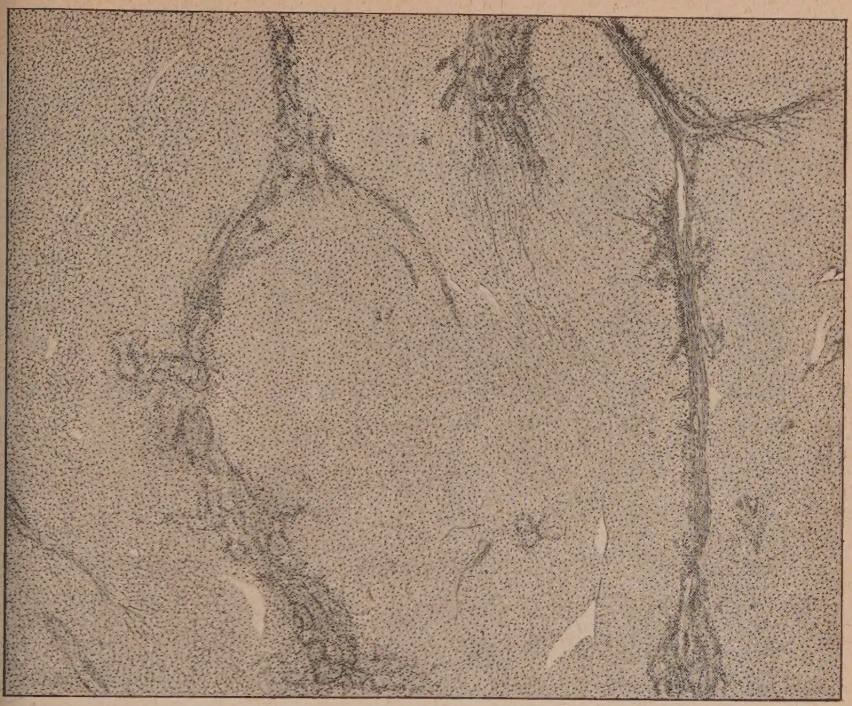

Fig. 1. — Gross. $\frac{40}{1}$

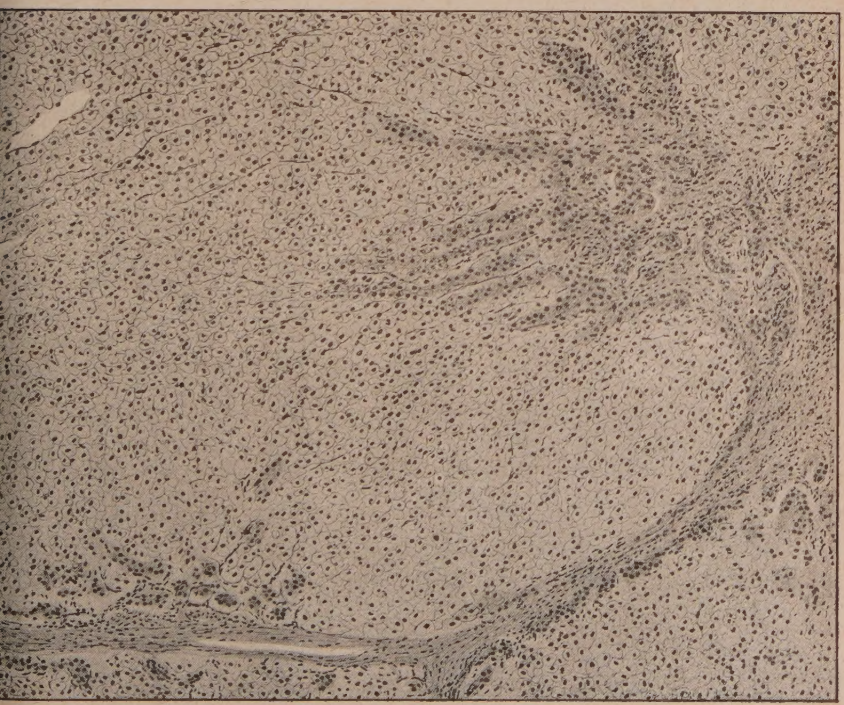

Fig. 2. — Gross. $\frac{100}{1}$

en 1916 et constate une tumeur extraordinairement mobile, qu'il peut déplacer du flanc gauche jusqu'à droite de l'ombilic, tumeur indolore, sur laquelle il ne fait aucun diagnostic. Il revoit la malade en Avril 1919, la tumeur a grossi, elle a 6 à 7 centimètres de diamètre. En Janvier 1920, elle est grosse comme le poing, la mobilité est considérable dans le sens transversal. Tous les diagnostics possibles sont passés en revue, aucun n'est justifié, ni par un syndrome quelconque, ni par la topographie éminemment variable, de cette tumeur éminemment mobile.

« Laparotomie exploratrice, fin Février 1920. L'abdomen ouvert, il constate un foie très abaissé, mais ne peut trouver nulle part la tumeur en question. Il faut relever le foie pour trouver à la face inférieure du lobe gauche, contre le ligament falciforme, une tumeur grosse comme une mandarine, rénitente; la surface en est parcourue par des vaisseaux assez dilatés, son grand axe est antéro-postérieur, elle s'avance presque jusqu'au hile du foie. Le foie est retourné, face inférieure en haut : l'exploration montre que cette tumeur est solitaire, qu'il n'y a pas de ganglions. M. Roussy, qui assiste à l'opération, fait, comme M. Duval, le diagnostic d'adénome du foie.

« Résection triangulaire du parenchyme hépatique sain à 1 centimètre des confins de la tumeur. La coupe du foie paraît absolument normale. Les suites sont d'une simplicité parfaite; l'opérée se lève au 6e jour. Elle est actuellement (Février 1921) dans un état parfait ».

Aspect macroscopique de la tumeur. — La tumeur en main, elle s'énuclée, pour ainsi dire elle-même, des lames de tissu hépatique qui la bordent; elle est macroscopiquement parfaitement encapsulée. A la coupe, consistance égale partout, aspect lobulé, polychromie classique, parties rouge brun, vert jaune caractéristiques.

Examen histologique. — Des travées conjonctives plus ou moins épaisses cloisonnent la tumeur et la divisent en une série de lobes plus ou moins arrondis, de taille inégale, mais qui, dans l'ensemble sont nettement plus grands qu'un lobule hépatique et qui équivalent sensiblement à la surface de quatre ou cinq lobules.

Ces lobes sont constitués par des amas compacts de cellules rappelant de très près la morphologie hépatique. Elles sont étroitement unies les unes aux autres, et dessinent par leurs contours une mosaïque irrégulière, dans laquelle on ne retrouve, ni l'ordination trabéculaire centrée par une veine du foie normal, ni même le dessin de travées désaxées tendant à s'enrouler comme dans l'évolution nodulaire. De loin en loin, des cavités vasculaires larges et béantes trouent la masse compacte; suivant l'incidence de la coupe, elles sont étroites et allongées ou larges et polygonales. On pourrait être tenté de les identifier à des veines sus-hépatiques, mais l'ordination du lobe ne semble pas se faire autour d'elles. Les amas cellulaires compacts sont finement élevés par d'étroits capillaires.

Dans les lobes périphériques, le développement et l'ectasie des vaisseaux, évoque l'idée de l'angiome capillaire.

A la périphérie du lobe, des groupes de 4 à 10 cellules sont encerclées par une très mince bande conjonctive, dans laquelle on identifie sans peine les noyaux allongés en bâtonnets, de fibroblastes. Cette disposition tend à disparaître dès qu'on se rapproche du centre du lobe.

La morphologie cellulaire est dans l'ensemble assez homogène. Ce sont des cellules polyédriques par pression réciproque, renfermant un ou deux noyaux, égaux, arrondis et pourvus d'un fin dessin chromatinien. Le protoplasma est assez homogène, finement granuleux comme réticulé, ou surchargé de nom-

breuses inclusions graisseuses, qui lui donnent un aspect mousseux finemen vacuolaire. De loin en loin, on trouve des amas de cellules plus petites à proto plasma plus dense, à noyaux plus réguliers, plus grands et plus clairs. E certains endroits on trouve une accumulation de 6, 8, 10 noyaux se recouvran plus ou moins les uns, les autres, les limites cellulaires ne sont plus distincte et il s'agit sans doute de plasmodes multinucléés. Enfin en de rares endroits les cellules deviennent cubiques et se groupent en formations circulaires pourvues d'une lumière centrale (ceci surtout à la périphérie du lobule).

Les bandes fibreuses, qui lobulent la tumeur, sont intéressantes à étudier Nous n'y avons pas retrouvé d'espaces portés nettement constitués et le canaux biliaires y sont remarquablement rares. Le tissu conjonctif y est dense formé de fibres conjonctives tassées, mais criblé de noyaux très nombreu lymphocytiques ou fibroblastiques.

Dans cette gangue fibrocellulaire sont creusées des niches où se logent de amas de 4 à 5 cellules épithéliales du type hépatique à protoplasma homogèn et foncé, ou des bandes plasmodiales allongées pourvues de 6 à 10 noyau qui se clivent pour constituer des canaux bordés de cellules cubiques à proto plasma foncé étroit et à gros noyaux ronds.

Signalons enfin une figure d'angiome caverneux caractérisé à la périphéri de la tumeur.

Obs. II (*inédite*). — *Adénome trabéculaire solitaire malin du foie. Exérès d'une tumeur enkystée. Récidive à type d'épithélioma nodulaire du foie, san métastases extrahépatiques* (1). Voir Pl. II.

Mme G..., 57 ans, entre à l'hôpital Laënnec (service de chirurgie) le 8 Juil let 1920; elle présente une volumineuse tumeur de la région ombilicale, déter minant des crises douloureuses abdominales extrêmement violentes.

Antécédents héréditaires : rien de particulier.

Antécédents personnels : des troubles dyspeptiques assez graves ont néces sité son hospitalisation à Lariboisière à l'âge de 19 ans; à 24 ans, nouvelle crises gastriques; à 28 ans, une pyélonéphrite avec cystite attribuée à un vési catoire appliqué au cours d'une pneumonie; à 30 ans, une fausse-couche; pui des accidents oculaires graves (glaucome) qui ont abouti à l'âge de 47 ans à une double iridectomie.

La maladie actuelle semble avoir débuté, en 1917, par un léger amaigrisse ment, mais, c'est en Mai 1919, que la malade s'est aperçue pour la première fois de la présence d'une tuméfaction dans la région ombilicale; cela d'une façon tout à fait fortuite. A l'occasion d'une quinte de toux, en portant la main su son ventre elle perçut une tumeur de la grosseur d'une orange qui, dit-elle, étai animé de battements. Très peu de temps après cette constatation, elle es prise d'une crise douloureuse, avec constipation et ballonnement abdominal au bout de 3 ou 4 jours d'occlusion, vomissements qui durent 48 heures, pui tout rentre spontanément dans l'ordre. Huit ou dix jours plus tard, la mêm crise se reproduit et se prolonge une dizaine de jours.

Le 24 Juin 1919, elle est hospitalisée à Baujon (service du Professeur Robin) Dès le premier examen, on l'a fait passer dans le service de chirurgie d M. Souligoux. Elle reste 5 semaines dans ce service, la tumeur augmente beau

(1) Les renseignements cliniques et chirurgicaux sont dûs à MM. Toupet et Flandri qui ont opéré cette malade et à notre collègue Boulin, interne de M. de Massary. L partie anatomique nous est personnelle.

Obs. II. — Adénome trabéculaire malin.

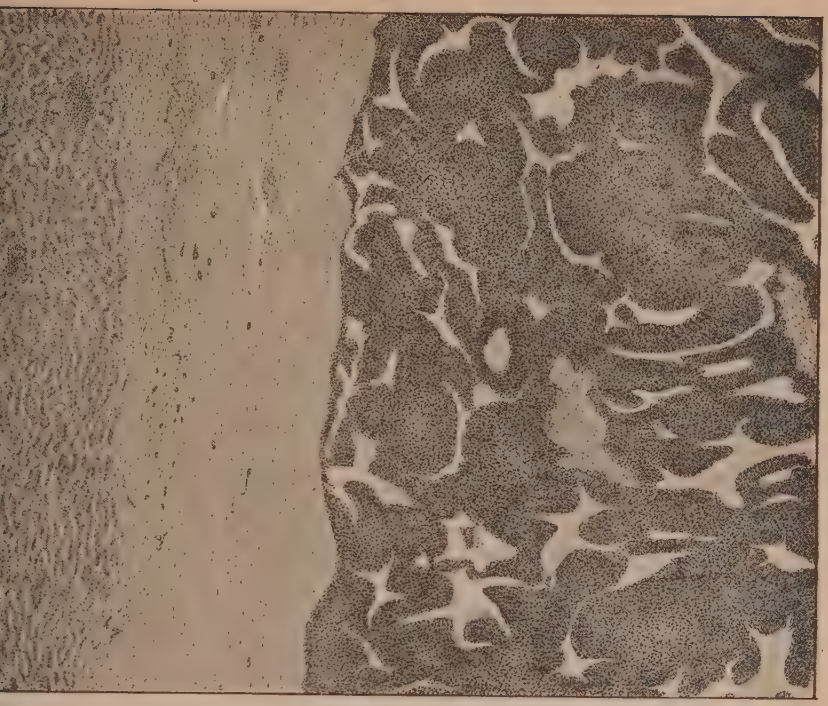

Fig. 1. — Gross. $\frac{40}{1}$

Fig. 2. — Gross. $\frac{200}{1}$

Fig. 3. — Gross. $\frac{100}{1}$

coup, dit-elle, mais les accidents d'occlusion ne se reproduisant pas, on ne juge pas une opération indiquée. Elle rentre chez elle, et passe l'hiver avec des alternatives de crises douloureuses et de sub-occlusion. Elle maigrit, mais l'appétit reste assez bon, sans dégoût électif.

Les crises se rapprochant, la malade se décide à entrer à Laënnec le 8 Juillet 1920. On se trouve à cette date en présence d'une femme amaigrie, pâle, aux lèvres légèrement décolorées, sans ictère, paraissant souffrir atrocement avec de courtes rémissions, et pouvant à peine supporter le poids des draps sur son abdomen. Température 37°8. Pouls 90, bien frappé.

En découvrant l'abdomen on constate de suite une tuméfaction considérable, la peau est lisse, tendue, présente un certain degre de circulation collatérale, sans caractères particuliers de localisation ; la région ombilicale est soulevée par une masse du volume d'une tête d'enfant. La palpation très douloureuse montre une tumeur arrondie, un peu irrégulière, dure, non mobilisable sur les plans profonds, non adhérente à la peau, et qui ne permet pas de palper le bord inférieur du foie. La tumeur est d'une matité absolue, le reste de l'abdomen est tympanique.

L'examen des autres organes ne montre rien d'anormal; les urines sont claires et ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires.

En présence de ces symptômes on ne peut poser de diagnostic précis, mais étant donné les signes de sub-occlusion et l'intensité des douleurs, on décide une intervention.

Opération le 10 Juillet 1920, anesthésie générale : éther.

Laparotomie médiane sus et sous-ombilicale; la tumeur apparaît de suite appendue à la face inférieure du foie, masquée complètement par le grand et le petit épiploon. On la dégage et elle apparaît du volume d'une tête de fœtus à terme, sillonnée de grosses veines, se dégageant de la face inférieure du foie, près du bord antérieur du lobe droit. Il semble, qu'elle soit née au niveau du hile, sur la lèvre antérieure et se soit développée en avant, en se coiffant du petit épiploon; elle est appendue à la face inférieure du lobe droit, tout près du bord antérieur, le pédicule est large de 10 centimètres environ sur 3 ou 4 d'épaisseur.

L'ablation est jugée possible et on sectionne le pédicule.

Suites opératoires très simples.

Examen anatomique de la pièce chirurgicale. — 1° *Caractères macroscopiques*. La tumeur est une masse globuleuse assez régulière, un peu aplatie dans le sens antéro-postérieur. Poids 1.165 grammes. Diamètre de 12 à 14 centimètres.

La surface extérieure montre une enveloppe fibreuse, nacrée, se continuant sans transition avec la capsule de Glisson, qui a coiffé la tumeur. Cette capsule est hérissée de minces prolongements fibreux irréguliers, correspondant à des adhérences que l'on a dû rompre au cours de l'intervention. Sous la capsule transparaissent de grosses veines dilatées, qui dessinent un réseau complémentaire très développé.

La tumeur est dans l'ensemble lisse et régulière; cependant, à sa face postérieure, on voit transparaître des noyaux blanchâtres irrégulièrement arrondis, non déprimés en leur centre et qui évoquent l'idée de noyaux néoplasiques distendant la capsule. Au pôle inférieur, un de ces noyaux plus volumineux, de la grosseur d'une noix et auquel reste appendue une frange épiploïque, fait nettement saillie hors de la masse principale, tendant à s'énucléer et à constituer une tumeur secondaire.

Après section frontale, on se rend compte que la masse néoplasique est tota-

lement encapsulée et que la section opératoire a porté en tissu sain à 1 centimètre en dehors de la capsule. Au niveau de la base d'implantation, la séparation entre la masse tumorale et le tissu hépatique est très nette.

Une bande de tissu hépatique de 4 à 5 millimètres de largeur s'insinue entre la capsule de la tumeur et la capsule de Glisson, mais elle va en se rétrécissant à mesure que l'on se rapproche du lobe inférieur saillant. La tumeur ne peut être énucléé et on ne saisit pas de clivage dans sa capsule.

La masse tumorale présente une partie centrale jaunâtre, ferme, évoquant nettement l'idée d'un tissu dégénéré, mais non point d'un tissu ramolli. Cette masse dégénérée est de forme générale trapézoïde séparée nettement du reste de la tumeur par un bord découpé et dessiné par des axes à concavité périphérique qui se raccordent entre eux en formant des sortes de dents et de pointes qui pénètrent dans la masse périphérique.

Indépendamment de cet îlot principal central mesurant 8 centimètres sur 5 cm. 5, on trouve des îlots aberrants plus petits, de forme toujours irrégulière et limités par des axes à concavité périphérique.

Le centre de ces îlots est légèrement anfractueux. On voit nettement des tractus fibreux blanchâtres, cloisonnant la masse plus jaune. Ces tractus fibreux commandent l'aspect policyclique de la masse dégénérée et se perdent dans le reste de la tumeur.

La zone périphérique non dégénérée large de 1 à 3 centimètres a une coloration générale brun clair tendant vers le rouge foncé ou le gris rose suivant les endroits — mais sans trace d'imprégnation biliaire. Cette substance périphérique est finement cloisonnée par des tractus fibreux, qui émanent de la capsule fibreuse. On distingue un grand nombre de petites macules noirâtres hémorragiques et de nombreux vaisseaux faciles à identifier par leur paroi, qui fait légèrement saillie sur la coupe. Cette masse charnue rappelle assez bien le tissu hépatique mais elle est dans l'ensemble de coloration plus claire.

2° *Examen histologique*. — Il a porté sur un grand nombre de fragments prélevés en divers points de la tumeur (périphérie et centre). La fixation a été faite au Bouin, au formol à 10 p. 100, au liquide de Kaiserling. Les coupes ont été traitées à l'hématéine-éosine, l'orcéine, le Van Gieson, la méthode de Mallory-Masson (modifiée par R. Leroux), au bleu Poirier, et la méthode de P. Masson à l'hématéine-éosine-safran. Nous avons pratiqué des coupes à la congélation pour les traiter au Sudan III, et nous avons fait quelques imprégnations argentiques, suivant la technique de P. Masson, pour rechercher les granulations argentaffines qui avaient été signalées dans un adénome du foie par M. Peyron (60). Disons tout de suite, que dans notre cas, nous n'avons pu retrouver dans les cellules tumorales de granulations imprégnées à l'argent; par contre, certaines cellules hépatiques, dans les espaces périportaux et péri sus-hépatiques, contenaient manifestement des grains imprégnés; nous ne prétendons en aucune façon que ceux-ci aient la même signification que les grains argentaffines des tumeurs endocrines de l'appendice.

Un faible grossissement montre sur les coupes qui intéressent la base d'implantation hépatique, que la masse tumorale est nettement séparée du tissu hépatique par une capsule fibreuse épaisse. Nous avons donc à considérer : *a*) l'état du foie; *b*) la tumeur.

a) *Le foie* n'est pas cirrhotique. On peut le dire normal, à ceci près que la présence de la tumeur comprimant les lobules les plus voisines aplatit, étire et déforme les travées qui ne sont plus centrées par les veines hépatiques, mais deviennent parallèles entre elles. A mesure que l'on s'éloigne de la tumeur, cette déformation par compression va en s'atténuant. Dans toute la bande de

1 centimètre environ, que nous avons pu examiner, le foie est très congestionné ; tous les capillaires sont bourrés de sang, d'où la production de petites hémorragies, mais les cellules hépatiques sont intactes. Cette congestion intense est sans doute simplement d'ordre mécanique, et peut-être a-t-elle été provoquée en grande partie par la ligature du pédicule, au cours de l'intervention.

Nous devons signaler encore l'infiltration abondante des espaces porte par des cellules, lymphocytes surtout, cellules plasmatiques et fibroblastes rares, Des angles des espaces porte partent de minces prolongements fibreux qui ne se rejoignent d'ailleurs jamais. Nous croyons qu'il s'agit dans l'ensemble de processus inflammatoires simples, comme on peut en voir à la périphérie de toutes les tumeurs volumineuses. Enfin nous avons retrouvé dans certains lobules, les plus éloignés de la tumeur, une tendance à l'élargissement de la travée qui n'est plus régulièrement orientée, mais tend à se contourner sur elle-même, pour constituer des figures d'hyperplasie simple, comme il en existe à la périphérie des kystes hydatiques volumineux. Nous croyons qu'il était indispensable dans un travail sur l'adénome de mentionner ces figures, mais nous rejetons formellement l'hypothèse que ce serait là le premier stade d'une lésion hyperplasique, qui conduirait à l'état définitif que nous allons décrire dans la tumeur.

Nous tenons à insister sur ce fait que, à part des altérations grossièrement mécaniques, au voisinage d'une tumeur volumineuse, le foie est intact.

Mais nos constatations ne se réduisent pas à cela, pour la zone hépatique, et nous devons mettre en haut relief la constatation dans 3 grosses veines situées à 6 à 8 millimètres en dehors de la capsule, de masses cellulaires baignées de sang, sur lesquelles nous aurons à revenir, mais qui reproduisent exactement le type des cellules tumorales.

b) *La masse tumorale* est uniformément construite sur un même type architectural, que l'on retrouve pur dans les régions périphériques et qui est plus ou moins modifié à mesure que l'on gagne le centre. Elle est constituée uniquement par des cordons cellulaires pleins séparés par de larges fentes vasculaires. Celles-ci sont facilement identifiées par leur endothélium, sur lequel s'appuient les cellules basales cubiques des cordons, séparées de lui par une très mince bande conjonctive discontinue. Les lumières vasculaires sont remplies de sang.

Les cordons non altérés sont constitués par des cellules polyédriques, donnant l'apparence d'une mosaïque assez régulière ; 6 à 20 cellules se présentent ainsi de front suivant la largeur d'un cordon. Ces cellules évoquent manifestement l'idée des cellules hépatiques, mais elles s'en distinguent par certains caractères : d'abord plus petites, quant à leur protoplasma plus basophile, elles possèdent un noyau plus volumineux et hyperchromatique. En outre, ce noyau n'a pas la régularité des noyaux des cellules hépatiques.

Dans un même cordon, on trouve des noyaux de volume inégal, les uns ovoïdes, les autres tendant à s'étirer en bâtonnets chromatiniens, d'autres moins nombreux et plus irréguliers, sont anguleux ; certaines cellules possèdent 2 noyaux inégaux. Il existe enfin, prenant appui sur le vaisseau le plus souvent, mais aussi en pleine masse cordonale, des plasmodes multinucléés ayant de 5 à 8 noyaux en moyenne. Dans l'un d'eux, nous avons pu compter jusqu'à 18 noyaux tassés et irrégulièrement distribués dans toute la masse plasmodiale.

Le protoplasma des cellules est de forme assez irrégulière, ce qui tient en partie à la dislocation fréquente des cordons. Certaines cellules sont cubiques, d'autres, et surtout celles qui s'implantent sur un vaisseau, sont étirées, rubanées et peuvent ainsi devenir 3 ou 4 fois plus hautes que larges.

Dans une zone hémorragique, nous avons retrouvé des cellules tumorales, isolées entre des globules rouges, prenant alors une forme ovoïde, arrondie, en raquette, avec un gros noyau hyperchromatique relégué à l'un des pôles ; les cellules ainsi isolées, de taille irrégulière, rappellent les cellules obtenues par dissociation d'un sarcome.

Les cordons cellulaires que nous venons de décrire, sont le siège de dégénérescences fréquentes portant sur des cellules isolées où l'on retrouve un grand nombre d'inclusions colorées par le Sudan, ou sur l'ensemble des cellules, qui forment le centre d'un cordon. Ceux-ci sont alors transformés en une bande centrale amorphe dégénérée, où l'on retrouve des débris chromatiniens, et des amas sudanophiles, séparés des lacs vasculaires par une mince bande de cellules tumorales. C'est là ce que Rénon, Géraudel et Monier-Vinard ont décrit sous le nom de « cordons à désintégration centrale, ou cordons kystiques. » Enfin nulle part il n'existe de canaux biliaires.

Pour compléter cette description qui a trait à la zone périphérique, la mieux conservée, nous devons dire qu'elle s'appuie sur la capsule conjonctive et que celle-ci détache de larges bandes qui segmentent irrégulièrement la tumeur.

Le centre de la tumeur est largement dégénéré, on y devine mal coloré, le dessin d'une trame conjonctive, infiltrée par place de cellules plasmatiques et de macrophages, et des lacs capillaires, dont les uns ne contiennent que des débris difficilement identifiables, alors que les autres sont remplis de globules rouges colorés.

Quant aux cordons cellulaires, ils ont subi la désintégration complète déjà décrite, ou bien ils sont encore reconnaissables par le dessin de leurs cellules, mais celles-ci prennent à peine le colorant, et il s'agit sans doute dans l'ensemble, de processus dégénératifs par ischémie de date plus ou moins ancienne. Les troubles circulatoires, dans cette tumeur très vasculaire, doivent en effet jouer un rôle très important, et dans de nombreux points, on trouve des hémorragies massives qui dissocient complètement les cordons.

c) Reste un point particulièrement important à préciser ; c'est *le rapport de la tumeur avec sa capsule d'enveloppe.*

Nous avons déjà indiqué que la tumeur est parfaitement encerclée par une capsule conjonctive épaisse. Celle-ci est semée de rares fibroblastes. Elle semble formée de couches successives qui clivent des vaisseaux ou des amas cellulaires.

Dans la région du pédicule d'implantation on identifie facilement des nids de cellules hépatiques enserrées dans la fibrose. Mais certains amas sont plus intéressants, ce sont des cordons en tous points semblables à ceux de la masse tumorale, recouverts d'un endothélium et séparés par du sang qui occupent des espaces plus ou moins aplatis, mais donnant nettement l'impression de vaisseaux dilatés envahis par le néoplasme.

Cette constatation doit être rapprochée de celle que nous avons déjà mentionnée : des veines, en plein parenchyme hépatique sain, sont remplies par des thrombus néoplasiques. La tumeur encapsulée pénètre dans les vaisseaux de la capsule et par eux peut se propager à tout le système veineux général du foie.

En résumé, dans un foie par ailleurs sain se développe une volumineuse tumeur. Cette tumeur est, à n'en pas douter un adénome trabéculaire, mais de par ses caractères cytologiques un adénome malin. Cette tendance maligne, infectante est encore affirmée par

la pénétration de la tumeur dans le système vasculaire, et la constatation de bourgeons néoplasiques dans les veines du pédicule doit faire présumer la récidive.

Suite de l'histoire clinique. — A la suite de l'intervention du mois de Juillet, la malade est revue à plusieurs reprises, mais ne présente rien de pathologique jusqu'à la fin Octobre. A ce moment, on perçoit nettement une masse irrégulière qui se développe à la surface du foie. La récidive est dès lors certaine. Une tentative de radiothérapie est suivie d'une crise douloureuse extrêmement violente.

La malade entre à l'hôpital Lariboisière le 6 Janvier (Service de M. le Professeur Cunéo, puis de M. le Docteur De Massary). Le foie augmente très rapidement de volume, il est dur, très douloureux à la palpation et très irrégulier. La malade, qui souffre beaucoup, se cachectise et présente de l'ictère, sans ascit

La mort survient le 28 Janvier au milieu des signes de l'insuffisance hépatique.

L'autopsie a été faite le 29 Janvier devant nous, par M. le Docteur Toupet.

Le foie, le côlon, les anses grêles sont adhérents à la paroi abdominale antérieure. Pas d'ascite. Eviscération totale. La recherche minutieuse d'un néoplasme primitif, qui a porté sur tous les organes thoraciques, abdominaux et pelviens, sur le tube digestif en particulier examiné d'un bout à l'autre, a été complètement négative. Les différents organes ne présentent aucune altération pathologique importante. Reins, 140 et 150 grammes. Rate, 215 grammes. Capsules surrénales normales. Cœur normal. Pas de noyaux pulmonaires.

Par contre, le foie considérablement augmenté de volume est le siège de tumeurs nodulaires multiples ; avant de le détacher de la masse viscérale, on ouvre sur toute la longueur, la veine cave inférieure, les veines sus-hépatiques, la veine porte et ses branches de bifurcation ; il n'existe pas trace de thrombose néoplasique dans aucun de ces vaisseaux, dont la cavité est vide. La vésicule biliaire est saine et ne renferme pas de calculs. Les ganglions hilaires ne sont pas cancéreux.

En somme, toutes les altérations se limitent au foie ; celui-ci pèse 3 kgr. 400. Il est très déformé, surtout aux dépens de son lobe gauche très hypertrophié et représentant les 3/4 de la masse totale. On retrouve sans peine à la face inférieure la cicatrice opératoire recouverte par des adhérences épiploïques ; macroscopiquement, la récidive ne semble pas s'être faite dans la cicatrice. A la surface du foie très congestionné et de couleur brun rouge, on voit de larges taches jaune soufre à contours irréguliers, et de nombreux noyaux aberrants, les uns marronnés en relief, d'autres plus petits, lenticulaires et de coloration blanchâtre.

Sur des sections multiples on voit que tout le lobe gauche est infiltré par le cancer, qui forme des noyaux arrondis, non encapsulés, à bords irréguliers, les uns du volume du poing, les plus petits lenticulaires. Tous ces noyaux ont une coloration jaune soufre ou blanchâtre, certains sont durs, mais les plus volumineux sont ramollis et nécrobiotiques ; le centre de certains noyaux est occupé par des taches rouges donnant l'impression de foyers apoplectiques récents.

Entre les différentes masses néoplasiques, le foie, de consistance normale à la coupe, a l'aspect d'un foie muscade très congestif.

L'autopsie est, en somme, très démonstrative. Il s'agit d'un cancer nodulaire multiple, par généralisation intrahépatique, et sans métastase extrahépatique,

et sans qu'aucune tumeur primitive autre que la tumeur enlevée en Juillet puisse être incriminée.

L'examen histologique a porté sur de multiples fragments prélevés : les uns, au niveau de la cicatrice opératoire, les autres, en bordure des noyaux cancéreux.

a) *En dehors des noyaux néoplasiques*, la dominante est une congestion excessive des lobules donnant l'image du foie cardiaque. Dans certains lobules, la congestion est nettement centro-lobulaire, avec persistance de l'ordination radiaire de travées étranglées et atrophiées. Elle aboutit fréquemment à une dislocation de la travée, avec constitution de vastes foyers hémorragiques. Il paraît indiscutable, que le trouble apporté à la circulation du foie, par des noyaux néoplasiques multiples, à développement sans doute très rapide, et par les thromboses néoplasiques multiples des vaisseaux portes et sus-hépatiques, est la cause efficiente de ces gros désordres circulatoires. Il n'existe d'ailleurs pas de sclérose véritable ; cependant, certains espaces de Kiernan sont le siège d'une réaction inflammatoire manifeste. Les lobules qui se trouvent au voisinage des îlots néoplasiques, sont tassés, comprimés, déformés ; la travée y est souvent méconnaissable.

b) *Quant aux noyaux néoplasiques*, ils sont lobulés par des anneaux conjonctifs et paraissent de ce fait sur coupe parfaitement enkystés. Le développement marqué du tissu de sclérose, autour de ces noyaux tumoraux s'oppose de façon remarquable à l'absence de toute sclérose dans les zones hépatiques non cancéreuses. D'ailleurs il ne s'agit pas, même pour les noyaux les plus volumineux, d'une grosse masse cancéreuse indépendante du foie (sain), mais ce qu'on trouve le plus communément ce sont des îlots néoplasiques de dimension égale ou inférieure à un lobule, enkystés par un anneau scléreux, et qui parsèment irrégulièrement le parenchyme hépatique remanié par la congestion et les hémorragies.

Ces noyaux lobulaires deviennent de plus en plus nombreux et de plus en plus confluents à mesure que l'on quitte une zone hépatique non néoplasique pour pénétrer en pleine masse cancéreuse. Au total, ces masses si évidentes macroscopiquement sont constituées par l'agglomération de noyaux lobulaires élémentaires séparés par de larges anneaux de sclérose.

Pour certains de ces noyaux élémentaires, le doute n'est pas possible, il s'agit de volumineux thrombus néoplasiques. Pour d'autres, il est difficile de se prononcer, mais il nous paraît cependant, que c'est la diffusion embolique multiple, qui a été le processus originel d'extension des noyaux erratiques. De ces embolies, les unes se sont faites à distance et ont été l'origine des noyaux volumineux constatés macroscopiquement ; les autres sont des thromboses vasculaires périnodulaires donnant de multiples noyaux d'essaimage à courte distance.

Ces îlots néoplasiques enkystés revêtent une architecture générale assez homogène, ou du moins que l'on peut sans difficulté, ramener au type univoque de l'épithélioma trabéculaire. Certains reproduisent trait pour trait ce type de cordons pleins, séparés par des fentes vasculaires que nous avons décrit dans la tumeur extirpée chirurgicalement. D'autres ont un centre hémorragique, ou dégénéré. Dans certains, on trouve un amas de cellules isolées, dissociées par des hémorragies et donnant la fausse apparence du sarcome à cellules polymorphes. Enfin bien souvent, on a sous les yeux la figure de l'épithélioma alvéolaire : des cellules cylindro-cubiques à noyau basal, s'ordonnent plus ou moins régulièrement pour constituer des rosettes avec lumière centrale ordinairement vide, mais quelquefois occupée par des amas

hématiques, des détritus cellulaires et, dans des cas très rares, par des amas pigmentaires. D'ailleurs, si l'on étudie avec soin les travées compactes des nodules à figure d'épithélioma trabéculaire, il n'est pas rare, de voir se constituer en plein centre du cordon, des figures de cet ordre. Cette transformation de l'épithélioma trabéculaire en épithélioma alvéolaire de notion classique n'est pas faite pour surprendre. L'aspect des cellules néoplasiques est très superposable à celui que nous avons décrit (p. 15).

c) Au niveau de la cicatrice opératoire, la sclérose dense pénètre le foie sur une épaisseur de 1 centimètre et enserre les lobules un à un dans des anneaux qui rappellent tout à fait ceux de la cirrhose commune. Nous avons retrouvé de très rares îlots d'épithélioma trabéculaire, et à côté d'eux des lobules où la travée hypertrophiée et élargie s'enroule sur elle-même comme dans l'évolution nodulaire. Jamais nous n'avons vu ces figures loin de la zone cicatricielle.

Ces deux observations ont trait à des tumeurs volumineuses du foie qui ont pu être extirpées par M. le Professeur P. Duval et par M. le docteur Toupet, avec un plein succès opératoire; toutes deux rentrant dans le cadre de « l'Adénome solitaire du foie » tel qu'il est tracé par les classiques; cependant elles diffèrent par un caractère majeur qui est la bénignité de l'une opposée à la malignité de l'autre. Parmi les tumeurs dites « Adénomes solitaires du foie », il y a donc lieu de distinguer :

1° les Adénomes bénins.

2° les Adénomes malins.

Les premiers méritent seuls le nom d'adénomes, et c'est une impropriété de langage qui a fait adopter, depuis longtemps, le même terme pour les seconds qui sont en réalité des cancers, mais cancers susceptibles de s'entourer d'une coque fibreuse, d'une capsule conjonctive qui les circonscrit exactement. Cet enkystement fibroïde, que dans notre Obs. II nous retrouvons non seulement dans la tumeur initiale, mais dans les noyaux de diffusion intrahépatique, est une particularité très curieuse de cette variété de cancer du foie. Dans notre Obs. II, la barrière capsulaire a été insuffisante puisque le néoplasme a envahi les grosses veines intra et péri-capsulaires, d'où la récidive et la généralisation intra-hépatique rapide; néanmoins, cet enkystement, évident macroscopiquement, est un caractère si habituel aux tumeurs bénignes que l'on peut être tenté de méconnaître la nature exacte de certains adéno-cancers enkystés, et de là,

découle sans doute une certaies confusion qui règne dans l'histoire de l'adénome du foie.

Nous verrons, que certains auteurs veulent, malgré l'évolution clinique « vers une cachexie véritablement galopante » assimiler aux adénomes bénins, des tumeurs que nous croyons devoir placer à côté de notre Obs. II et dans un cadre tout à fait distinct de notre Obs. I. C'est le cas d'une observation de Dévé (V. plus loin Obs. XXVI).

Nous verrons, que la pénétration vasculaire de bourgeons réalisant une véritable thrombose néoplasique, n'a pas empêché MM. Rénon, Géraudel et Monnier-Vinard de décrire comme indépendant du cancer (« l'hépatome n'a rien d'un cancer ») ce type nouveau de tumeur primitive du foie qu'ils ont voulu isoler (53-67).

Les adénomes solitaires du foie ne sont pas d'observation très fréquente; l'interprétation des cas publiés est assez délicate : les détails histologiques manquent fréquemment; souvent il s'agit de trouvailles d'autopsie sans histoire clinique; parfois il s'agit de pièces chirurgicales, mais les malades n'ont pas été suivis assez longtemps pour que l'on puisse affirmer la bénignité d'une tumeur à propos de laquelle le diagnostic histologique était incertain. Nous rapporterons néanmoins les principaux cas que nous avons pu découvrir. Pour plusieurs d'entre eux, nous nous bornerons à une simple indication n'ayant pu nous procurer le texte original.

En 1912, à propos d'un cas personnel, M. le Professeur Lecène (44) précisait les caractères de l'adénome solitaire bénin du foie. Voici le résumé de cette très importante observation :

Obs. III (Lecène, 44). — Femme de 28 ans, entrée à l'hôpital Bichat pour des troubles gastriques (vomissements après les repas et le matin; épistaxis abondantes; douleurs épigastriques: point de côté au niveau du rebord costal droit), pas d'ictère, ni de décoloration des matières. Elle a présenté une crise analogue 2 ans auparavant, crise qui s'était prolongée 4 à 5 mois. Depuis amaigrissement d'une dizaine de livres. Voussure très évidente du creux épigastrique et de l'hypochondre droit, correspondant à une tumeur bien limitée, rénitente, arrondie, peu sensible au palper, du volume des 2 poings, ne possédant aucune mobilité latérale. Cette tumeur est absolument mate et sa matité se continue avec celle du foie. Les urines ne contiennent ni sucre, ni

albumine, ni pigments biliaires. En présence de cette tumeur, d'origine nettement hépatique, bien limitée, rénitente, mate et développée sous un foie non augmenté de volume, diagnostic : kyste hydatique du foie à l'épigastre. L'opération conduit sur la tumeur, qui fait saillie à la surface du foie et présente environ le volume des 2 poings. La tumeur est de coloration grisâtre, de consistance élastique. La ponction ne ramène que du sang Le prélèvement d'un fragment pour biopsie, montre que la tumeur est solide de couleur verdâtre et saigne énormément. M. L. n'ose essayer l'exérèse.

L'examen microscopique du fragment prélevé montre « qu'il est constitué uniquement par du tissu hépatique ordonné en travées irrégulières, présentant en certains points une ectasie énorme des capillaires intertrabéculaires, avec véritable aspect angiomateux. Les cellules hépatiques remplissant les travées étaient toutes régulières typiques, parfois infiltrées de pigment biliaire verdâtre; leurs noyaux étaient réguliers, arrondis, non hyperchromatiques; on rencontrait souvent 2 noyaux dans une cellule: le protoplasma était finement granuleux comme réticulé. Dans les parties angiomateuses de la tumeur, les travées des cellules hépatiques étaient dissociées par d'énormes capillaires remplis de sang, mais fait remarquable, nulle part il n'existait de canaux biliaires. Il s'agit donc d'un adénome hépatique pur, infiltré d'angiome ».

La malade assassinée 3 mois plus tard, l'autopsie médico-légale permit de constater l'intégrité de tous les organes, en particulier de tout le tube digestif et de prélever le foie entier. Il pesait 2 kgr. 100. Couleur rose pâle, on constatait l'intégrité complète des voies biliaires principale et accessoire, ainsi que les vaisseaux du hile. Au centre du foie absolument normal d'ailleurs et sans trace de cirrhose, ni de dégénérescence quelconque, volumineuse tumeur grosse comme les 2 poings, lisse, arrondie, saillante à la surface du foie. Celle-ci est parfaitement encapsulée. On trouve facilement un plan de clivage entre la tumeur et sa coque conjonctive. La tumeur est grossièrement lobulée, les lobules de taille inégale sont séparés les uns des autres par des cloisons conjonctives épaisses: ces lobules sont de couleur verte tachés çà et là de larges zones d'un rouge franc.

Il s'agit d'un très beau cas d'adénome solitaire volumineux du foie, encapsulé, développé sur un organe intact et vierge de toute cirrhose. C'est le type de l'adénome bénin. M. Lecène en approche quelques cas antérieurs, trouvailles d'autopsie ou faits chirurgicaux; nous leur ajouterons quelques faits plus récents. Sauf le cas Delaunay (Obs. XII), tous sont des adénomes solitaires, tous ne sont pas sans doute des adénomes bénins et superposables histologiquement au sien.

Obs. IV et V (Rokitansky, 71). — Trouvailles d'autopsie l'un chez une femme adulte, l'autre chez un enfant de 5 ans.

Obs. VI (Klob, 36). — Dans un foie en partie détruit par l'atrophie jaune aiguë.

Obs. VII (Klob, 36. — Dans le foie d'un homme mort d'intoxication phosphorique, tumeur grosse comme une noisette enkystée, reproduisant intégralement la structure normale du foie.

Obs. VIII (Klob, 36). — Femme de 56 ans, morte de tuberculose chronique, tumeur grosse comme une cerise superficielle divisée en 4 petits lobes enkystés et formée par un tissu hépatique normalement constitué.

Notons que ces 5 faits qui sont sans doute des adénomes bénins type Lecène sont considérés par J. Klob « comme des foies accessoires enchâssés dans l'organe principal », comme « formations fœtales » et que Kelsch et Kiener (35), puis Sabourin (71) les écartent du cadre de l'adénome vrai du foie, comme formations « relevant peut-être plus de la tératologie que de la pathologie ». C'est la même idée pathogénique que nous retrouvons chez les modernes. M. Lecène conclut à la « malfaçon dysembryoplastique » du foie pour employer une expression très juste du Professeur Letulle.

Obs. IX (Salter, 71). — Chez un garçon de 17 ans.

Obs. X (Mahomed, 49). — Dans le foie muscade d'un homme de 35 ans mort de cardiopathie, tumeur encapsulée formée de cellules hépatiques irrégulièrement distribuées, inclues dans une fine trame conjonctive; à remarquer que la tumeur ne prend aucune part aux modifications du foie qui donnaient une dislocation de la travée. Remarquer en outre que si l'auteur présente son cas comme adénome, les rapporteurs Payne et Greenfield veulent faire admettre qu'il s'agit simplement d'hyperplasie nodulaire encapsulée et ils émettent l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une formation congénitale.

Obs. XI (Simmonds, 80). — Chez un homme mort de pneumonie, de santé parfaite jusqu'alors, tumeur comme un œuf de pigeon, encapsulée, énucléable, formée de cellules hépatiques dans une masse richement conjonctive, on aurait pu croire avoir devant soi une vieille cirrhose.

L'auteur pense qu'il s'agit d'une formation remontant à la vie fœtale. Nous ne retrouvons pas les caractères de l'adénome type Lecène et provisoirement nous rapprocherions volontiers cette tumeur de nos Observations XXXIII et XXXIV.

Obs. XII (Delaunay, 71). — Homme de 63 ans, cachectique, mort d'hémorragie gastro-intestinale. Foie cirrhotique. Tumeur de 1 cm. 1/2 de diamètre encapsulée jaunâtre ramollie, ayant la consistance d'un marron caséeux. Cette masse est constituée essentiellement par des cylindres remplis de cellules en dégénérescence graisseuse. Ces cylindres sont limités par une membrane très mince pourvue de noyaux, de distance en distance. Les ramifications de la veine porte sont en grand nombre oblitérées. Cette oblitération est produite par un tissu formé de grosses cellules soudées les unes aux autres et assemblées de façon à former des cylindres.

A noter que cette tumeur siège dans un foie cirrhotique. C'est une observation revendiquée par Sabourin comme adénome de cirrhose, qu'elle envahit les vaisseaux. Ce n'est donc pas un adénome bénin. Elle est à rapprocher de notre Observation II, de l'Observation XXXI (Monier-Vinard).

Obs. XIII (Greenisch, 71).

Obs. XIV (Barbacci, 6, d'après Lecène). — Adénome circonscrit du volume d'une cerise trouvé à l'autopsie d'un homme de 50 ans mort d'asystolie. Adénome formé uniquement de cellules hépatiques d'apparence normale, ordonnées en travées avec quelques rares canaux excréteurs.

Obs. XV (Linz et Escher, d'après Terrier et Auvray, 83, chirurgicale). — Femme de 67 ans. Tumeur à développement rapide amenant la distension du côté droit de l'abdomen. Diagnostic : tumeur de l'épiploon. Laparotomie : tumeur du volume d'une tête d'adulte se détachant de la face inférieure du foie par un pédicule large. Exérèse d'un adénome. Mort par hémorragie post-opératoire.

Obs. XVI (Tricomi, d'après Terrier et Auvray, 83, chirurgicale). — Homme de 27 ans, tumeur épigastrique grosse comme le poing, de consistance dure, suivant les mouvements respiratoires. Laparotomie : tumeur développée au niveau de la face inférieure du lobe gauche. Extirpation d'un adénome du foie pesant 930 grammes. Le malade est mort 3 ans 1/2 après l'opération. Les 3 premières années il était bien et continuait son métier de forgeron sans souffrance; puis survint de la tuméfaction de l'hypochondre droit et de l'ascite. On trouve à l'autopsie un adéno-carcinome du foie.
(Obs. superposable à notre Obs. II).

Obs. XVII (Tricomi, d'après Terrier et Auvray, 83, chirurgicale). — Femme de 52 ans. 14 ans avant son entrée à l'hôpital pour la lésion actuelle, accès douloureux au niveau de l'hypochondre droit avec irradiations vers l'épaule. La douleur est reparue il y a 6 mois, d'abord par accès, puis continue. Marche très pénible à cause de la douleur; pas d'ictère, pas d'expulsion de calculs. Tumeur de l'hypochondre droit, ferme, élastique, lisse, du volume du poing, mobile latéralement, se continuant avec le foie. Laparotomie : tumeur pédiculée sur le bord droit du foie. Adénome du foie présentant 9 cm. 5, sur 8 cm. 5 sur 5 centimètres. 3 ans après l'intervention, l'opérée va bien et n'a aucune souffrance.

Obs. XVIII (Willigk, 92). — Homme de 85 ans, 2 adénomes enkystés, l'un de 2 centimètres de diamètre de couleur brun rougeâtre; l'autre du volume d'une noisette constitué par un certain nombre de tubérosités jaunâtres séparées par des septa très ténus. « La structure histologique des 2 tumeurs répondait en tous points à celle du foie ».

Obs. XIX (Von Bergmann, chirurgicale, d'après Kousnetzof et Pensky, 39). — Diagnostic clinique : Kyste hydatique. Extirpation d'une tumeur volumineuse, grosse comme une tête d'enfant, solide, assez bien isolée du reste du foie par un large pédicule. Tumeur de structure alvéolaire à épithélium cubique ou polyédrique; entre les alvéoles des couches minces de tissu conjonctif fin avec de petits vaisseaux, en plusieurs endroits des cavités communiquant avec des canaux tapissés d'épithélium plat et cylindrique. Malade revue un an après en bonne santé, sans récidive.

Obs. XX (Groube, d'après Kousnetzof et Pensky, 39, chirurgicale). — Tumeur épigastrique *constatée 20 ans avant l'intervention.* Opération décidée parce qu'à la suite d'un traumastisme, vives douleurs au niveau de la tumeur

et amaigrissement. Histologiquement : adénome tubulé du foie sans caractères de malignité. Récidive après onze mois avec cachexie et symptômes de cancer du foie.

Observation intéressante, cette tumeur encapsulée a dû être bénigne au moins au début. Le traumatisme a-t-il favorisé les disséminations hors de sa capsule d'un adénome capable d'envahissement à la façon d'une tumeur maligne? Quoi qu'il en soit, son évolution la rapproche de notre observation II.

Obs. XXI. (Engelhardt, 21). — A l'autopsie d'un homme de 23 ans, mort de méningite tuberculeuse, on trouve dans un foie de poids, de volume et de structure normale, une tumeur du lobe gauche parfaitement encerclée par le tissu conjonctif. A la coupe, grande richesse de tissu conjonctif formant un stroma tantôt scléreux et peu riche en noyaux, tantôt richement infiltré de cellules jeunes. Ces bandes divisent la tumeur en petits lobules irréguliers. La richesse en vaisseaux est particulière. Les cellules épithéliales, s'identifient facilement aux cellules hépatiques ou à leurs dérivés. Leurs dimensions sont tantôt égales, tantôt supérieures, tantôt inférieures à celles des cellules hépatiques. Par leur groupement, ces éléments forment des acini, des travées anastomotiques radiaires. Ces tumeurs montrent une association épithéliale et conjonctive telle que ces 2 tissus poussent simultanément et se développent sans se nuire. Cependant, dans nombre d'endroits, le tissu épithélial est troublé dans son développement, et on trouve tous les stades d'étranglement et de nécrose d'îlots cellulaires.

L'intérêt de cette observation, vient de ce que *à cette tumeur adénomateuse se surajoute une anomalie morphologique évidemment congénitale.* (Absence du lobe carré, la veine ombilicale et la vésicule biliaire se trouvent côte à côte dans le même sillon).

Obs. XXII. (Engelhardt, 21). — Tumeur grosse comme un œuf d'oie encapsulée, trouvée à l'autopsie d'un enfant de 2 ans et demi, mort de scarlatine, tumeur formée de cellules ayant la plus grande analogie avec les cellules hépatiques, mais sans ordination radiaire de la travée. Conjonctif très irrégulier et grande richesse vasculaire.

Obs. XXIII. (Ribbert, 69). — *Adénome malin congénital chez un enfant de 4 mois.* — Tumeur strictement encapsulée de volume, tel que le foie n'est plus constitué que par une mince bordure verte. Histologiquement, néoformations de cellules du type hépatique formant des travées épaisses séparées par des capillaires. Sur quelques coupes, se trouvaient des lumières arrondies en forme de canal remplies de bile.

A souligner le jeune âge (4 mois), et la structure qui rappelle de très près notre obs. II.

Obs. XXIV. (Tcholske, chirurgicale, 86). — Femme de 30 ans, lithiasique, extraction d'une tumeur hépatique du volume d'une pomme, assez bien encapsulée, de couleur verdâtre et de consistance ferme, histologiquement formée de travées de cellules hépatiques un peu plus grosses que normalement et irrégulièrement disposées. La malade guérit.

(Superposable aux Observations I et III).

Obs. XXV. (Hartmann-Peyron, 28-60, chirurgicale). — Femme de 41 ans. En 1915, ictère infectieux épidémique. En 1918, augmentation de volume du ventre qui fait croire à une grossesse, puis à un kyste de l'épiploon. A droite et au-dessous de l'ombilic, on trouve une tumeur très bien délimitée en bas, où elle présente un contour arrondi impossible à séparer en haut du foie. Il est possible d'imprimer à la tumeur des mouvements de latéralité. Aucune douleur pendant l'exploration. Diagnostic : cholécyste. Opération le 13 Novembre 1918. Tumeur du volume d'une très grosse pomme d'api, voisine du bord libre du foie, située un peu à gauche du sillon de la vésicule, faisant saillie sur les deux faces supérieure et inférieure, présentant sur la convexité une coloration blanc rougeâtre. Résection en coin du bord du foie avec la tumeur : « Sur une coupe la tumeur, tout en se continuant avec le tissu hépatique, est nettement limitée par un contour arrondi. A part, un point où il existe une cavité kystique du volume d'une cerise, dans le reste de son étendue la tumeur est solide, ferme, sans être dure. Elle présente une coloration variable blanche, blanc rosé, ecchymotique, noirâtre; en aucun point, la coloration brune du tissu hépatique voisin.

Histologiquement des cavités bordées d'épithélium assez semblables à celles du type néoplasique décrit sous le nom d'hépatome, rappelant beaucoup plus que celles de l'hépatome les dispositions tubuliformes du foie embryonnaire avant la période de remaniement. A noter des zones de transition avec différenciation de la travée hépatique, qui porte à admettre son origine, aux dépens des lobules hépatiques, ces derniers normaux et sans cirrhose. » M. Peyron a décelé après nitratation des granulations argentaffines analogues à celles des cellules de Ciaccio et des tumeurs de l'appendice. « Les dispositions histologiques de la tumeur paraissent plutôt bénignes. »

Soulignons cette constatation de cellules à granulations argentaffines. C'est la première fois que ce caractère cytologique est signalé dans une tumeur du foie. Nous l'avons cherché sans succès pour les faits que nous avons étudié personnellement.

Obs. XXVI. (Dévé, 14). — Adénomes massifs multiples du foie. Homme de 66 ans. Ictère par rétention, amaigrissement progressif. Anorexie. Tumeur circonscrite, régulière, rénitente, non douloureuse, mate, mobile avec la respiration, faisant manifestement partie du foie. Celui-ci très hypertrophié surtout aux dépens de son lobe gauche. Le diagnostic de kyste hydatique est discuté et on s'arrête à celui de cancer massif primitif du foie. Le malade meurt dans la cachexie avec anasarque. Durée de la maladie : 2 mois et demi.

Autopsie : foie, 4 kgr. 400, bossué par 3 tumeurs sphéroïdes accolées du volume d'une tête de fœtus chacune. La mince couche de tissu hépatique qui recouvre les 3 voussures présente une abondante vascularisation. On découvre une quatrième tumeur dans le lobe carré. Pas de thrombose des grosses veines porte, cave, sus-hépatiques. Pas d'adénopathie hilaire. A la section, tissu hépatique macroscopiquement normal. A l'incision des tumeurs, masses molles, pâteuses, coloration vert épinard. Sur ce fond, des zones jaunâtres irrégulières paraissant nécrosées et d'autres rougeâtres hémorragiques. La masse tumorale est irrégulièrement cloisonnée par des travées conjonctives blanchâtres, s'insérant à la périphérie d'une zone fibreuse qui circonscrit partout la tumeur et l'enkyste régulièrement. Pas de noyaux néoplasiques métastatiques.

Examen histologique. « Adénome trabéculaire typique (hépatome) : cordons cellulaires plus ou moins larges tapissés par un endothélium qui limite des lacunes sanguines. Nulle part de canaux biliaires dans la tumeur. En divers endroits, les trabécules se montrent orientées radiairement autour de larges lumières veineuses (de nouvelle formation) du type sus-hépatique. Cellules polyédriques: par places, des plasmodes multinucléés; de ci, de là de petites concrétions biliaires (calculs histologiques) dans la lumière des tubes glandulaires. La néoplasie paraît nécrosée par larges placards. D'autre part, larges nappes sanguines de 2 ordres, les uns d'aspect angiomateux (lacunes géantes gorgées de sang et tapissées d'un endothélium), les autres hémorragiques renfermant des coagulations fibrineuses stratifiées. Pas d'infiltration néoplasique périphérique. Pas de thrombose adénomateuse des veines avoisinant la tumeur. Pas de lymphangite cancéreuse. Le tissu hépatique présente dans le voisinage de la néoplasie, une sclérose diffuse à prédominance portale, avec congestion très marquée des capillaires intertrabéculaires, qui va en s'atténuant, à mesure qu'on s'éloigne de la zone fibreuse enkystante. Cette sclérose ne rappelle en rien la cirrhose annulaire classique ».

M. Devé conclut : adénomes multiples massifs et adénomes bénins.

Obs. XXVII (Starr, 82, chirurgicale). — Femme de 35 ans, amaigrie et cachectique, présentant une tumeur abdominale proéminant dans la région épigastrique et s'étendant depuis le rebord costal jusqu'à 4 pouces de l'ombilic. Laparotomie : tumeur rouge brun, molle, mesurant 30 centimètres de diamètre située entre les deux feuillets du ligament falciforme du foie. Exérèse. Poids, 8 livres 1/2. Guérison. Histologiquement, structure générale d'un hypernéphrome avec des colonnes de grandes cellules entourant des tissus sanguins irréguliers. Dans le tissu fibreux de soutien et entre les rangées de cellules, on trouve quelques îlots de cellules hépatiques avec des canalicules biliaires.

Nous ne rapportons qu'avec réserve cette observation qui est publiée comme hypernéphrome; cependant la description histologique et la présence de canalicules biliaires dans le tissu de soutien nous conduit à la rapprocher de notre Observation I et de l'Observation III (Lecène).

Obs. XXVIII (1). — Femme de 30 ans. Syndrome dysendocrinien (virilisme) avec signes d'hypertension intracranienne. Découverte à l'autopsie d'une tumeur du volume d'une mandarine parfaitement encapsulée, s'énucléant d'elle-même d'un foie non cirrhotique. Malgré l'état de cadavérisation avancé, il est possible de se rendre compte, que l'on a affaire à une tumeur développée aux dépens des cellules hépatiques, tantôt groupées en petits nodules pleins, dissociés par de fines travées connectives, dans lesquels on décèle d'étroits capillaires, tantôt en ordination acineuse avec lumière centrale. Nulle part, il n'existe d'atypies cellulaires ou nucléaires.

(1) La malade a été présentée à la Société Médicale des Hôpitaux, par MM. Sicard et Reilly le 4 Décembre 1913. La tumeur hépatique existait au Musée d'anatomie pathologique de la Faculté et nous a été communiquée par M. Roussy).

DISCUSSIONS ET INTERPRÉTATIONS

1° **L'enkystement.** — En écartant l'Obs. Delaunay (XII), nous disposons de 27 cas de tumeurs primitives du foie, que spécifient deux caractères majeurs.

1° L'intégrité anatomique du foie en dehors de la tumeur, ou plus exactement l'absence de tout processus d'hépatite chronique.

2° La séparation exacte de la néoformation et du parenchyme hépatique par une barrière fibreuse.

Seule l'Obs. XXV (Hartmann-Peyron) fait exception; dans celle-ci, il y avait continuité du tissu hépatique à celui de la tumeur, la limite de l'un et de l'autre était cependant nettement marquée par un contour arrondi; les auteurs disent « aspect intermédiaire à l'adénome et à l'adéno-épithéliome » (28) et ailleurs « les dispositions histologiques de la tumeur étaient plutôt bénignes » (60). C'est donc une observation à réserver. La malade a guéri chirurgicalement; pour classer exactement cette observation, il faudra savoir si la guérison s'est maintenue.

Dans notre Obs. II (cas Toupet), le néoplasme a franchi les limites de sa capsule, bien que celle-ci soit nettement individualisée; il y a donc peut-être contradiction à parler, à son sujet, de limitation exacte d'une tumeur enkystée. La comparaison avec les Obs. XVI (Tricomi), XX (Groube), XXVI (Dévé) nous permettra de nous expliquer à ce sujet. Dans l'Obs. Dévé, le malade est porteur de quatre tumeurs strictement encapsulées, et on ne constate pas de thromboses néoplasiques, dans les gros troncs veineux du parenchyme avoisinant. C'est au fond le gros point, qui sépare cette Obs. de notre Obs. II, car

les caractères histologiques des masses tumorales nous paraissent assez voisins l'un de l'autre pour que nous soyons tenté de croire qu'il y a identité entre les deux lésions ; mais elles ont été sans doute étudiées à des stades différents, et nous ne croyons pas avancer une hypothèse gratuite, en disant que l'envahissement vasculaire, origine de la récidive (Obs. II), peut avoir été assez tardif, et, que sans doute, une intervention plus précoce aurait permis la cure radicale, sans récidive. Ceci est d'ailleurs incertain et la bénignité histologique n'exclut pas la possibilité de récidives. Ne voyons-nous pas le malade de Groube (Obs. XX) porteur d'une tumeur épigastrique 20 ans avant l'intervention, les constatations faites sur la pièce opératoire conduire au diagnostic histologique de tumeur bénigne, et cependant la récidive survenir onze mois après, avec des signes de cancer du foie. De même pour le malade de Tricomi, la récidive ne survient que trois ans après l'intervention. D'ailleurs, l'examen de fragments multiples de l'une de ces tumeurs conduit quelquefois à des constatations histologiques divergentes. Nous avons fait reproduire 2 points de la même tumeur (Obs. II) qui sont assez différents pour ne pas conduire au même pronostic histologique.

L'enkystement fibroïde de la tumeur est donc un fait de haute importance. Au point de vue doctrinal, c'est l'un des caractères sur lequel on se fonde pour faire de ces néoplasies des tumeurs bénignes et pour les ranger dans le cadre de l'adénome, et cependant l'évolution clinique des 4 Obs., que nous avons en vue, semblent bien indiquer que ces tumeurs doivent être rangées dans la catégorie des tumeurs malignes, et non pas dans celle des tumeurs bénignes. Nous donnons des 3 faits II, XVI et XX une interprétation qui nous paraît indiscutable. Mais dans son cas personnel M. Dévé, malgré « la mort survenue au milieu d'une cachexie véritablement galopante, 2 mois 1/2 après le début apparent de l'affection », malgré que « l'adénome massif se soit ici comporté comme le pire des cancers massifs » n'hésite pas à qualifier de bénigne cette tumeur, qu'il apparente à la pièce de M. Lecène (Obs. III), en se fondant : « sur son enkystement fibroïde parfait, sur l'absence d'infiltration périphérique.

sur l'absence de thromboses veineuses, d'adénopathies, de métastases, et sur les caractères cytologiques et architecturaux ». Il y a donc entre la clinique et l'interprétation, ce désaccord manifeste que signale lui-même M. Dévé.

Pour nous, nous croyons qu'il y a identité entre son fait et le nôtre, mais que parmi les cancers primitifs du foie, il en est qui peuvent avoir une évolution relativement lente, à cause de leur capacité de se limiter par une barrière conjonctive dense qui ne sera franchie que tardivement. Ce sont précisément ces néoplasmes primitivement enkystés qui sont décrits comme adénomes, tant que la barrière conjonctive n'est pas franchie, et à propos desquels on adopte le terme d'adéno-épithéliome, quand le fait est réalisé (Brault). Mais au point de vue histologique, rien ne permet de faire une différence entre l'adénome et l'adéno-épithéliome ainsi compris.

D'ailleurs, toujours à propos de l'intéressante observation de M. Dévé, nous remarquons que son malade était porteur de 4 tumeurs distinctes, et toutes 4 enkystées par une épaisse bande scléreuse. Y a-t-il là 4 tumeurs à point de départ distinct? ou faut-il penser que l'une d'elles a été la première en date, la véritable tumeur primitive, et que les 3 autres sont des noyaux secondaires, — véritables métastases intrahépatiques? C'est ce qu'il est difficile de décider, mais qui nous paraît très plausible, si l'on compare ce fait au cancer nodulaire primitif du foie, qui n'est point un cancer à point de départ multiple, mais correspond à la généralisation intrahépatique d'une tumeur à début unicentrique.

Quoi qu'il en soit l'adénome (type notre Obs. II), qu'il soit primitivement bénin avec capacité tardive d'envahissement vasculaire, ou qu'il soit différent à ces deux moments de son évolution, est une tumeur localisée, enkystée fréquemment, unique dans un foie sain, sur laquelle on peut agir chirurgicalement; et, si l'on a la bonne fortune de l'atteindre à son stade de limitation intracapsulaire on doit obtenir une guérison stable. Nous n'avons, sans doute, pas besoin d'insister sur l'intérêt pratique d'une telle conclusion, qui ne tend rien moins qu'à

faire admettre la possibilité de cure radicale de certaines tumeurs primitives du foie du type du cancer.

Toutes les autres observations de notre statistique sont également encapsulées, mais nous ne croyons pas qu'à leur sujet il y ait lieu de discuter la possibilité d'effraction hors de la barrière fibreuse, l'analyse histologique nous les montre différentes des précédentes. La plupart sont des trouvailles fortuites d'autopsie et celles, qui se sont révélées en clinique, avaient acquis un volume considérable, sans revêtir aucun caractère de malignité histologique ou clinique. Il y a peut-être d'ailleurs une différence assez importante (même au point de vue technique chirurgicale) entre le mode de limitation de celles-ci et de celles que nous étudiions tout à l'heure.

Dans son Obs. III qui nous paraît bien le type de l'adénome bénin, M. Lecène décrit une capsule véritable, autour de la tumeur, un plan de clivage qui « si on l'avait osé, aurait permis l'énucléation » et « nulle part de gros vaisseaux dans la coque ». Il en était exactement de même pour la tumeur, enlevée par M. P. Duval (Obs. I), « qui s'énuclée pour ainsi dire elle-même des lames de tissu hépatique qui la bordent ». Voilà des constatations précises et qui s'opposent à l'enkystement fibroïde, sans aucun plan de clivage et avec de grosses veines corticales, que nous avons vu sur la pièce Toupet (Obs. II) et que M. Dévé décrit si exactement dans son cas : « Les bandes fibreuses (peu résistantes, en vérité), qui cloisonnaient et lobulaient intérieurement les tumeurs, s'inséraient sur leur capsule fibreuse périphérique, laquelle se continuait progressivement avec le parenchyme hépatique ambiant, de moins en moins sclérosé à mesure que l'on s'éloignait de la tumeur ». « Le processus essentiellement le même, que dans le cas d'un kyste hydatique, consiste dans un tassement mécanique excentrique, auquel se joint une action irritative sclérosante, locale qui emprisonne les vaisseaux de hazard situés dans l'ambiance de la tumeur ».

2° **L'aspect macroscopique.** — L'aspect macroscopique à la coupe de ces différentes tumeurs est bien connu. Nous avons

décrit celui des pièces que nous avons personnellement étudiées. Nous reproduisons pour indication la description générale qu'en donnent MM. Brault et Legry (8) : « Les adénomes se distinguent à première vue, par une polychromie des plus nettes. Sur une tumeur du volume du poing ou davantage, on trouve des zones rouges, brun sombre, jaunâtres, verdâtres, mastic, etc., qui alternent plus ou moins régulièrement ou sont dissociées par des nappes hémorragiques, chargées de fibrine. Cet aspect est si particulier, qu'il permet au premier abord, pour un œil exercé, de diagnostiquer l'adénome du foie et d'éliminer toute autre production organique ».

Ce type descriptif correspond au plus grand nombre des faits, mais dans d'autres cas, on a un contour festonné ou arrondi, blanc jaunâtre, mastic, caséeux par désintégration centrale, rappelant les noyaux du cancer secondaire. Nous croyons que ce dernier aspect doit faire grandement suspecter la variété maligne, même si l'histologie dit adénome. Quant à la polychromie, elle se voit aussi bien dans l'adénome bénin type Lecène, que dans l'adénome infectant. C'est là, au fond, un fait contingent, en rapport avec la rétention pigmentaire, avec le développement angiomateux de la trame vasculaire, avec la nécrose ischémique de tumeurs volumineuses. Ce n'est point un caractère qui juge la nature bénigne ou maligne.

3° **Structure**. — Au point de vue histologique nos observations se classent assez facilement en deux séries distinctes :

A. — Dans une première catégorie assez homogène, la tumeur enkystée est formée par un tissu hépatique normalement constitué (Obs. Rokitansky, Klob). Toute l'anomalie consiste dans l'enkystement au sein de la masse hépatique d'une portion de parenchyme ne différant guère du reste de l'organe. La tumeur de l'Obs. III (Lecène), celle enlevée par M. P. Duval (Obs. I) ne diffèrent pas sensiblement des faits plus anciens.

Seul, l'aspect compact d'amas formés de cellules épithéliales, qui ont perdu leur ordination rayonnante autour des veines, diffère de celui du tissu hépatique normal; mais le

rapport entre les cellules et la trame conjonctivo-vasculaire est intégralement conservé. Le développement de l'épithélium et de la trame a été parallèle harmonique. Les planches du mémoire de M. Lecène, les coupes de la tumeur P. Duval (Obs. I) évoquent l'aspect d'une glande endocrine normale, et on ne saurait s'étonner que cette analogie morphologique ait fait croire à certains auteurs à des tumeurs développées, aux dépens de germes aberrants de la surrénale. C'est le cas d'une observation de Pépère (58 bis), dont MM. Brault et Legry rejettent d'ailleurs l'interprétation. Personnellement, nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier des tumeurs du foie, prêtant à cette discussion, mais, grâce à l'obligeance de notre collègue Alajouanine, nous avons pu étudier comparativement un volumineux adénome de la capsule surrénale. A part de profondes différences des cellules — type spongiocytaire des unes, type hépatique des autres — l'architecture générale du tissu, l'ordination des cellules par rapport aux vaisseaux, est la même. Dans les deux cas, 5 à 10 cellules épithéliales s'agglomèrent, formant bloc compact sans ordination trabéculaire évidente, ou au contraire semblent se pelotonner, s'enrouler sur elles-mêmes, et à la périphérie de cet amas se dessinent des capillaires dilatés. Cet aspect de glande vasculaire sanguine, close, de certains adénomes hépatiques, se trouve encore renforcé du fait que les canaux excréteurs sont rares, ou même absents. Dans l'Obs. III (Lecène), nulle part il n'existait de canaux biliaires. Dans l'Obs. I, nous n'en découvrons que difficilement dans les larges bandes fibreuses qui lobulent irrégulièrement la tumeur. Les cellules des adénomes de cette catégorie ont nettement le type hépatique. Elles sont cubiques, le protoplasma est finement granuleux, comme réticulé, parfois infiltré de pigments biliaires. Les noyaux sont réguliers, arrondis, un ou deux par cellules.

Le seul point à retenir, quant à la trame conjonctivo-vasculaire, c'est son développement parallèle à celui de la néoplasie épithéliale et qui même acquière une importance assez grande, pour que l'ectasie énorme des capillaires intertrabéculaires donne un véritable aspect angiomateux.

Si l'on définit l'adénome en général : une tumeur constituée par l'hyperplasie simple et circonscrite d'un tissu glandulaire épithélial, respectant, de la façon la plus stricte, l'assise conjonctivo-vasculaire de la glande, tout en lui imposant un travail hyperplasique général (Letulle) — tumeur composée (Brault) — tumeur fibro-épithéliale caractérisée par ce fait que sa structure rappelle de très près celle de la glande normale dont elle dérive (Lecène) — hyperplasie glandulaire bénigne, non infectante, qui respecte les vaisseaux, reste cantonnée dans son siège initial, et ne donne pas de métastases (Ménétrier), l'adénome vrai bénin du foie est à coup sûr la tumeur qui avait été vue par Rokitansky, par Klob, et dont M. Lecène a précisé le type dans son mémoire de 1912.

Pour expliquer l'inclusion au sein d'un foie intact, histologiquement et physiologiquement, d'une masse tissulaire isolée, surajoutée, possédant certains, mais non pas tous les caractères du parenchyme normal, l'hypothèse d'une « malfaçon dysembryoplastique » remontant aux premiers stades du développement, est assez satisfaisante. Depuis Klob, l'origine congénitale, embryonnaire de ces formations, « relevant sans doute plus de la tératologie que de la pathologie » (Kelsch et Kiener) a été assez généralement admise. L'association de l'angiome capillaire ou de l'angiome caverneux à ces adénomes, constitue une présomption sérieuse à l'appui de cette pathogénie.

Il nous paraît donc légitime d'appeler les adénomes solitaires du type Lecène, des *dysembryomes hépatiques simples bénins*.

Le terme d' « adénome du foie » a été employé en effet avec des significations si diverses, que de son emploi résulte une certaine confusion dans l'histoire des tumeurs primitives du foie. Il en est de même de celui d' « hépatome », qui a été employé avec une signification différente par Lancereaux, par Sabourin et par Monier-Vinard.

L'appellation que nous proposons a pour elle d'évoquer assez exactement le type particulier de ces tumeurs, de souligner leur indépendance des inflammations chroniques, et de rappeler

l'interprétation qui, dans l'état actuel de nos connaissances, rend le mieux compte de leur existence.

Il existerait à préciser un point capital. L'adénome solitaire type Lecène, le dysembryome hépatique simple peut-il subir l'évolution maligne? Nous n'avons aucun fait positif pour répondre à cette question, bien que l'affirmative ne nous semble guère douteuse.

Tant que cette masse isolée, encapsulée, reste à l'état quiescent, sans subir de transformations autres, que celles dues à son propre accroissement la théorie de l'origine dysembryoplastique, malgré son caractère un peu hypothétique tient; mais, à notre sens, on doit la limiter à l'interprétation d'une anomalie morphologique, faisant tumeur au sens clinique du mot; elle nous paraît tout à fait insuffisante à expliquer le pourquoi de l'évolution cancéreuse.

Nous aurons d'ailleurs à revenir sur ce point, à propos de notre deuxième catégorie d'adénomes : les adénomes malins.

B. — La tumeur volumineuse enlevée par M. Toupet (Obs. II) nous semble le type de ces adénomes malins.

A un faible grossissement le type architectural élémentaire apparaît avec une grande netteté. En faisant abstraction des processus dégénératifs divers, la tumeur est dans toutes ses parties constituée par des cordons pleins, des travées épaisses formées de cellules hépatiques, en contact intime les uns avec les autres, séparés par de larges fentes vasculaires, — parfaitement identifiées par leur endothélium et par leurs cavités béantes et remplies de sang. La morphologie des cellules ne laisse aucun doute sur leur origine aux dépens des cellules de la travée hépatique, mais on ne retrouve aucune organisation lobulaire, et il est impossible dans les cavités vasculaires qui séparent les cordons de reconnaître l'équivalent d'une veine sus-hépatique, ou d'une veine porte. Malgré une recherche soigneuse, on ne découvre pas le moindre canal biliaire. En somme, il y a eu développement parallèle de l'épithélium et des vaisseaux pour constituer une tumeur d'apparence tissulaire. Ce

n'est pas la prolifération épithéliale qui a remanié le système des capillaires préexistants de l'organe ; ceux-ci se sont développés pour leur propre compte, et la meilleure preuve en est que dans les veines envahies par des thrombus néoplasiques, on retrouvera les mêmes travées compactes, limitées par un endothélium intact qui les sépare de lacunes pleines de sang. « Il y a donc prolifération non pas cellulaire, mais tissulaire. Ce n'est pas la cellule hépatique seule qui prolifère, mais la cellule hépatique plus l'endothélium capillaire » [Rénon, Géraudel et Monier-Vinard (67)].

Voici, à notre avis, le caractère majeur, qui a conduit tous les auteurs à classer ce type architectural de tumeur, dans le groupe des adénomes (tumeurs composées, tumeurs fibro-épithéliales). En effet, il n'est point d'observation rare et, à notre sens, ce qui fait l'intérêt principal des 2 observations (II et XXVI), c'est que le type adénome trabéculaire se soit rencontré sous forme de tumeurs encapsulées, dans des foies indemnes de toute cirrhose, de toute hépatite chronique. Personnellement nous avons retrouvé le type identique dans un petit adénome gros comme une noix inclus dans un foie de cirrhose de Laënnec, et sur les coupes d'un cancer primitif du foie à marche lente que M. Ribadeau-Dumas a bien voulu nous communiquer.

Obs. XXIX (L. Ribadeau-Dumas et de Laulerie, 67 bis). — *Cancer primitif du foie à marche lente* (1). — Homme de 72 ans. Durée de l'évolution, 5 ans.

Autopsie. — Pas de lésion importante ni de noyaux néoplasiques primitifs ou secondaires en dehors du foie.

Foie extrêmement volumineux : 5 kgr. 200. Toute la surface est parsemée de grosseurs que l'on sentait à la palpation. Les unes les plus volumineuses nettement saillantes ont un diamètre d'environ 4 centimètres, entourées d'autres plus petites de 1 centimètre et demi à 2 centimètres. Elles sont pour la plupart nettement fluctuantes. A l'incision, il s'en échappe une bouillie caséeuse fortement teintée de vert. Sur une coupe, on constate à leur niveau des masses plus ou moins volumineuses hypercolorées en vert, nettement arrondies, à contour nettement délimité, comme encapsulées; d'autres sont hémorragiques. Certaines de ces productions ne sont pas colorées et la masse est blanchâtre.

Histologiquement, le foie présente 2 ordres de lésions : lésions néoplasiques et lésions cellulaires dégénératives. En ce qui concerne l'évolution néopla-

(1) Nous ne reproduisons que la partie anatomique de cette intéressante observation.

sique du parenchyme on note une assez grande variété d'altérations cellulaires. Tout d'abord ce qui frappe c'est la multiplicité des formations nouvelles, qui apparaissent sur les coupes beaucoup plus nombreuses qu'à l'œil nu. En certains points on ne constate qu'une hypertrophie des cellules avec noyaux monstrueux, protoplasma fortement coloré, ou une hyperplasie simple, sans trouble profond de l'architecture lobulaire. En d'autres endroits apparaissent des adénomes de types divers, adénomes à trabécules compactes ou adénome cavitaire à cellules cubiques. A leur contact, les cellules restées saines se tassent, s'amincissent et s'allongent en formant des lamelles imbriquées. La réaction conjonctive péri-adénomateuse ne se voit qu'autour de quelques adénomes seulement : elle est d'ailleurs le plus souvent incomplète et peu marquée. Les adénomes apparaissent sous des formes multiples par suite des dégénérescences dont ils sont le siège (infiltration graisseuse ou nécrose). Enfin beaucoup d'entre eux sont envahies par des suffusions biliaires et des infiltrations hémorragiques. Enfin, par place, on note une transformation nettement cancéreuse du foie qu'il s'agisse d'épithélioma trabéculaire ou tubulé.

On ne voit pas les éléments caractéristiques de l' « hépatome ». Dans le reste de son étendue, le parenchyme hépatique est gravement altéré. S'il n'y a pas de lésion de cirrhose, il y a, sur une très grande étendue, des altérations cellulaires (figures de régression, surcharges graisseuses, atrophie, nécroses centro-lobulaires. « Histologiquement, le néoplasme était un adéno-cancer sans réaction scléreuse...). On pouvait supposer que l'affection a évolué en 2 stades : l'un stade d'adénome bénin, l'autre stade de transformation cancéreuse maligne qui a accéléré sa marche ».

Il nous paraît tout à fait intéressant de rapprocher les constatations de cette autopsie de celles de notre Obs. II.

Obs. XXX (personnelle). — *Cirrhose de Laënnec avec adénome.* — Homme de 78 ans. Mort en asystolie.

Autopsie. — Périviscérite généralisée. Cœur, 700 grammes. Hypertrophie très marquée du ventricule gauche; dilatation de l'oreillette droite. Athérome aortique. Reins gros, rouges se décortiquant bien. Rate, 100 grammes. Foie 1.000 grammes, péri-hépatite, cirrhose, un adénome isolé gros comme une noix de coloration mastic.

Examen histologique du foie. — 1° Cirrhose banale : larges anneaux de sclérose dense, pauvre en cellules et surtout en néo-canalicules biliaires. Les granulations de la cirrhose sont tout à fait inégales. Certains anneaux sont nettement multilobulaires, alors que d'autres cloisonnent le lobule en réunissant un espace porte à un espace sus-hépatique. Les cellules hépatiques sont assez bien conservées, il n'existe pour ainsi dire pas de dégénérescence graisseuse. Les zones sus-hépatiques sont fortement congestionnées. En certains points qui répondent à la zone moyenne de la travée, celle-ci est disloquée par de petites hémorragies.

Pas de figures d'hyperplasie nodulaire.

2° *L'adénome* est parfaitement encapsulé, — par une bande conjonctive épaisse pauvrement cellulaire. Dans sa partie périphérique, cette capsule est clivée par des îlots aplatis de cellules hépatiques, en tous points comparables à celles des lobules cirrhotiques. Nous n'avons retrouvé ni dans les vaisseaux de la capsule, ni dans le reste des vaisseaux du foie de thromboses néoplasiques.

Par sa face profonde, la capsule détache de très minces travées, d'ailleurs rares, qui se perdent dans la masse adénomateuse. Celle-ci est surtout cellulaire et suivant le point observé, nous pouvons distinguer 3 aspects :

a) L'aspect dense, le tissu est uniformément constitué par des cellules du type hépatique, groupées en amas de 6 à 8 cellules et séparées par d'étroites fentes vasculaires. Les cellules sont polyédriques régulières, sans surcharge, les noyaux sont arrondis, réguliers, clairs. On retrouve en somme l'aspect du foie, mais d'un foie dans lequel la travée serait très épaissie. Ces travées semblent converger vers de larges étoiles veineuses (système sus-hépatique), mais nous n'avons rien retrouvé qui ressemble à un espace porte, en particulier par de canalicules biliaires.

b) Dans des zones voisines, aspect un peu différent et à type d'adénome trabéculaire : des cordons pleins diversement anastomosés et séparés par des fentes vasculaires très larges ; les cellules conservent l'aspect décrit ci-dessus et n'ont pas l'allure néoplasique.

c) Enfin, dans la plus grande partie de la tumeur, sans qu'il y ait de dégénérescence manifeste des cellules, on trouve un tissu profondément dissocié. Les vaisseaux n'assignent plus aux travées une ordination régulière, et on ne trouve que des amas irréguliers de cellules épithéliales, en îlots, en bandes, en pseudo-canalicules, ou isolées. Ces cellules de forme arrondie, polyédrique, fusiforme, en raquette, ont des noyaux les uns clairs, les autres hyperchromatiques, beaucoup sont très volumineux (3 fois le diamètre des voisins). On a, en somme, l'apparence pseudo-sarcomateuse que donne la dissociation d'un épithélioma glandulaire.

Ce type — adénome trabéculaire — que nous retrouvons dans ces 2 dernières observations tout comme dans les Obs. II et XXVI, est celui des observations de Sabourin (71). Il est considéré par cet auteur comme une néoplasie inflammatoire simple, « accident au cours de la cirrhose ». Le titre même du mémoire de Sabourin : « Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie » est tout à fait représentatif de l'idée d'un rapport nécessaire entre l'adénome et la cirrhose. Il s'efforce à découvrir une filiation naturelle entre les travées hépatiques et les travées adénomateuses. Il voit les unes et les autres se continuer sans transition brusque, il décrit les stades initiaux de cette transformation, et nous pouvons extraire de son travail cet exposé synthétique de l'évolution de l'adénome. « Il n'est pas rare de voir, dans certains îlots circonscrits par la cirrhose, une ordination spéciale de la travée, rappelant ce que MM. Kelsch et Kiener décrivent sous le nom d'évolution nodulaire. D'autres coupes renferment seulement quelques îlots transformés en adé-

nomes, et c'est alors qu'on peut suivre l'évolution de la lésion. Dans un îlot cirrhotique on voit apparaître une tache plus foncée qui se confond graduellement avec le reste de l'îlot... Au degré plus avancé, c'est un nodule formé de cylindres énormes dont la direction est souvent imbriquée et qui se continuent directement avec les trabécules environnantes », puis Sabourin décrit avec soin la cirrhose secondaire de l'adénome qui explique au mieux l'enkystement parfait du nodule adénomateux adulte. Tout ceci « démontre bien que l'évolution adénomateuse est secondaire à l'évolution cirrhotique générale ». L'adénome est ainsi invariablement lié à la cirrhose ou du moins à la cause cirrhogène.

Derignac et Gilbert (26) ont vivement critiqué les idées de Sabourin et montré que le prétendu « adénome » était en réalité un cancer envahissant et infectant.

M.. Ménétrier (50) reconstituant la série complète des étapes lésionelles dans la transformation des néoplasies hyperplasiques bénignes en cancer, place l'adénome trabéculaire comme antécédent à l'épithélioma trabéculaire. Il affirme les lésions de cirrhose constantes dans cette forme; or il n'y avait de cirrhose ni dans l'Obs. II ni dans l'Obs. XXVI (Dévé).

Hanot et Gilbert, dans leurs classiques : « Etudes sur les maladies du foie » ont décrit avec une remarquable précision les mêmes faits sous le nom d'épithélioma trabéculaire, celui-ci coexistant le plus généralement avec une cirrhose, mais pouvant, par exception sans doute se développer isolément.

Nous n'avons pas trouvé, parmi leurs observations, de faits d'épithélioma trabéculaire sans cirrhose, mais ils en indiquent nettement l'existence. Ils signalent même l'enkystement possible de telles néoplasies : « Refoulées et comprimées les travées du foie, qui avoisinent les nodosités néoplasiques, s'aplatissent, en décrivant autour de celles-ci des cercles concentriques. Leurs éléments finissent souvent par s'atrophier et disparaître, permettant l'adossement des capillaires radiés intertrabéculaires, dont les parois sont doublés par un tissu conjonctif plus ou moins épais, dû à un certain degré de cirrhose péricapillaire.

L'enkystement de l'épithéliome trabéculaire résulte ainsi des progrès de son développement ». On conçoit facilement que dans un foie cirrhotique, les noyaux cancéreux s'étendent jusqu'à rencontrer un anneau de sclérose préexistante qui, pour un temps, va les limiter, et l'on ne s'étonne point dans ces conditions, de voir les noyaux d'épithélioma trabéculaire encerclés par la fibrose ; la chose semble plus difficile à admettre quand il s'agit de l'enkystement fibroïde d'une tumeur primitivement maligne, dans un foie vierge de toute hépatite interstitielle.

C'est néanmoins ce qu'il faut accepter d'après les faits; l'examen du foie (Obs. II), après essaimage intrahépatique des noyaux cancéreux est très démonstratif à ce sujet. Nous avons souligné le développement du tissu de sclérose autour des noyaux tumoraux, qui s'oppose d'une façon remarquable à l'absence de toute sclérose dans les zones non cancéreuses. La description de Hanot et Gilbert, que nous reproduisons plus haut, la conception de Sabourin d'une « cirrhose secondaire de l'adénome » c'est-à-dire, propre à l'adénome et indépendante de la cirrhose générale, se trouve donc amplement vérifiée.

Lancereaux avait d'ailleurs défendu la même idée (43).

La comparaison de certains adénomes solitaires (Obs. II et XXVI) avec l'adénome des cirrhoses (conception Sabourin), avec l'épithélioma trabéculaire de l'adéno-cancer avec cirrhose (Hanot et Gilbert), nous montre nettement que c'est la même néoplasie qui est en cause dans ces divers faits, et la tentation est grande de reconnaître à tous la même signification.

Nous l'avons déjà indiqué à plusieurs reprises; les tumeurs (II et XXVI) appartiennent bien plus à la catégorie des néoplasmes malins qu'à toute autre catégorie.

Quant à l'histogénèse, nous nous trouvons en présence de deux tendances, Kelsch et Kiener, Sabourin, Ménétrier relèvent la coexistence adénome et cirrhose et décrivent tous les stades lésionnels successifs : hépatite chronique simple, hépatite chronique avec évolution nodulaire, hyperplasie adénomateuse de la travée, enkystement cirrhotique de l'adénome, bour-

geonnement intravasculaire, dissémination de noyaux multiples dans tout le foie — et tirent de la juxtaposition de toutes ces étapes un argument d'une singulière force, puisque uniquement fondé sur des constatations objectives, en faveur de la doctrine générale irritative de l'adénome et du cancer.

Le cas particulier de l'adéno-cancer du foie semble donc un de ceux qui se prêtent le mieux à l'illustration et à la démonstration de cette théorie.

Cette interprétation a été très critiquée, les constatations objectives même ont été mises en doute et nous nous croyons obligé de rapporter sans commentaire cette affirmation de Ribbert (68) à propos de l'adénome malin du foie : « Au microscope, les tumeurs les plus petites comme les plus grosses, sont toujours séparées de la trame hépatique. Les transitions, que l'on avait vues ici et là et plusieurs fois décrites, sont démontrées erreurs d'après des recherches certaines et conditionnées par le développement des cellules de la tumeur dans la trame hépatique. La néoformation s'accroît d'elle-même et seulement d'elle-même. Il est d'ailleurs bien intelligible, d'après toutes autres considérations, qu'une tumeur s'accroissant rapidement comme l'adénome malin, doit avoir dépossédé le tissu environnant avant qu'elle n'ait eu le temps de lui faire subir une tout à fait hypothétique transformation ».

Si l'adénome trabéculaire malin se retrouve dans des foies indemnes de toute hépatite chronique, la théorie irritative, au moins en tant que théorie générale, nous paraît critiquable et il faut de toute nécessité admettre :

Ou bien que l'adénome solitaire et l'adénome des cirrhoses, malgré leur identité morphologique et évolutive appartiennent à des séries distinctes;

Ou bien que l'adénome des cirrhoses, tout comme l'adénome solitaire, est malgré tout indépendant de l'hépatite chronique et de la cause de cette hépatite, et qu'il faut lui chercher comme à toutes tumeurs en général une pathogénie spéciale, indépendante des processus généraux de l'inflammation chronique.

*
* *

La deuxième tendance est de rechercher l'explication dans des théories embryonnaires; mais avant de les exposer, nous voulons comparer le type Adénome trabéculaire solitaire des observations II et XXVI à l'hépatome tel qu'il a été décrit et interprété par MM. Rénon, Géraudel et Monier-Vinard : « Tumeur primitive du foie constituée par la prolifération exubérante suivant le type embryonnaire des éléments du parenchyme hépatique proprement dit ». Pour plus de précision nous reproduirons d'abord l'observation princeps de M. Monier-Vinard.

Obs. XXXI (Monier-Vinard, 53). — Homme de 54 ans, grand buveur.

Cliniquement cirrhose avec ascite, foie notablement augmenté de volume, criblé de nodosités dont le volume moyen est celui d'une noisette. Hémorragies intestinales; affaiblissement rapide; signes d'insuffisance hépatique grave; mort dans le coma; durée de la maladie : 6 mois.

Autopsie, foie 3 kgr. 150 criblé de bosselures. A la coupe, larges et denses anneaux de sclérose dans lesquelles s'insèrent outre les granulations cirrhotiques banales, des nodules bien différents de taille variable, jaunes pâles, criblés d'un fin piqueté rouge, ou gélatineux. Tous ces noyaux apparaissent sur la tranche de section comme les éléments d'une véritable mosaïque, implantés dans une gangue fondamentale, faite de tissu hépatique très cirrhotique; on pourrait encore les comparer aux amandes piquées dans un nougat.

La plupart des veines sont remplis par des masses semblables à celles qui occupent les alvéoles conjonctifs; ce bourgeonnement épouse exactement la forme et les sinuosités du vaisseau, l'endoveine ne présente pas traces d'altération.

Etude histologique : « Quels que soient la forme et le calibre des noyaux néoplasiques, ils sont uniquement constitués par un réseau de cordons cellulaires plus ou moins épais, entre lesquels se dispose un réseau de larges lacunes sanguines limitées par un endothélium. » Le type principal du cordon cellulaire de l'hépatome est le type plein ou massif. Les cellules qui constituent ces cordons sont des cellules polygonales étroitement unies à protoplasma remarquablement homogène sans granulations spécifiques. Un second type cellulaire est constitué par des cellules volumineuses, gigantesques, véritables figures plasmodiales; il semble que ce second type donne naissance en certains points aux premiers par décomposition du plasmode indivis en territoires cytoplasmiques distincts. Entre les cellules des cordons, çà et là, des interstices étroits, à double contour, dans quelques cas remplis d'un petit cylindre pigmentaire. La désintégration centrale des cordons de l'hépatome crée le type artificiel de cordons kystiques. Les cordons cellulaires minces ou épais, pleins ou kystiques réservent toujours entre eux des espaces ou lacunes formant réseau. Les vaisseaux (veines portes, sus-hépatiques) contenaient la néoformation oblitérante identique à celle des nodules intra-parenchymateux. Nulle part, il n'existe d'infiltration du tissu néoformé au travers de la paroi veineuse.

A part la cirrhose, à part la multiplicité des tumeurs, nous ne voyons aucune différence entre cette néoplasie et les tumeurs II et XXVI. Nous en avons minutieusement étudié les figures, comparativement à nos coupes, et convaincu de l'identité histologique, nous n'avons pas craint de prendre cette excellente description, comme guide pour la nôtre. Nous avons bien affaire dans les 3 cas à la même tumeur, et si le type nosologique nouveau que proposent MM. Rénon, Géraudel et Monier-Vinard est justifié, les 2 observations II et XXVI viennent à l'appui de leur conception, et comblent une lacune qu'ils indiquent eux-mêmes.

« La coupure qui doit séparer ici inflammation et néoplasie est malaisée à faire, au point que certains auteurs en nient la possibilité. Cette difficulté tient précisément à ce que l'hépatome n'a jusqu'ici été rencontré que comme complication d'une hépatite ». Au sens Rénon, Géraudel et Monier-Vinard, les Obs. Dévé (XXVI) et la tumeur enlevée par M. Toupet (II) *sont des hépatomes sans hépatite*.

Mais la délimitation même de l'hépatome est-elle justifiée? C'est ce que ne croient pas MM. Brault et Legry (8) qui critiquent sa définition et concluent : « Il n'existe aucune différence entre l'hépatome de Géraudel et l'adéno-épithéliome des classiques ».

Si nous comprenons bien la pensée des auteurs qui ont décrit l'hépatome, ce type nouveau de tumeur primitive du foie est fondé sur trois ordres de considérations :

1° Un type architectural, tissulaire, bien caractérisé, constitué par des cellules rappelant le type hépatique embryonnaire, parsemé de plasmodes multinucléés;

2° La pénétration dans les gros vaisseaux, sans altération de leur paroi, de masses reproduisant exactement le type de cordons pleins à lacunes vasculaires.

3° Des rapprochements embryologiques et phylogéniques; d'où l'affirmation du caractère embryonnal de la néoplasie entraînant comme corollaire, une nouvelle caractéristique.

4° « Quel que soit le degré d'envahissement des vaisseaux, il n'y a pas de métastases. Si des parties du tissu hépatomal se

détachent des bourgeons intra-vasculaires, elles ne se greffent pas sur l'organisme. En dehors du foie, l'hépatome meurt » ....« l'hépatome n'a rien d'un cancer ».

Il est possible, avec des faits, de répondre à ces diverses affirmations.

1° La constitution de l'hépatome, aux dépens du parenchyme hépatique (cellules hépatiques plus endothélium), c'est la définition même de l'adénome, et n'a donc rien de caractéristique.

2° La lésion des vaisseaux au niveau du point de pénétration des bourgeons a été vue par MM. Brault et P. Masson (9) et nous-même l'avons constatée sur nos coupes (Obs. II).

3° La régularité embryonnaire des cellules ne nous paraît pas rigoureuse. Nous avons décrit les altérations cellulaires et nucléaires que nous constations sur nos coupes, mais nous avons vu les mêmes sur les planches du mémoire de MM. Rénon, Géraudel et Monier-Vinard.

4° Quant à l'impossibilité de métastases extra hépatiques, c'est à notre sens, le point le plus critiquable de la définition. L'argument nous paraît absolument théorique, d'autant que les auteurs n'acceptent comme hépatome que quatre observations antérieures à la leur. Avec 5 observations de néoplasie, nier la possibilité de métastases nous paraît aventuré, et de fait indépendamment de l'observation de Brault et P. Masson (9) où il y avait généralisation à l'épiploon et au péritoine, nous voyons que MM. Parcelier et Fromaget (56) rapportent un cas très démonstratif d'hépato-adénome embryonnaire avec noyaux pulmonaires reproduisant le type exact de la néoplasie hépatique.

L'intérêt principal du mémoire de MM. Rénon, Géraudel et Monier-Vinard — et pourquoi nous nous en sommes permis la critique — est de faire sentir d'une manière aiguë les deux points les plus controversés et les plus délicats de la question de l'adénome : 1° ses rapports avec le cancer; 2° ses rapports avec l'inflammation chronique et la cirrhose.

L'hépatome, c'est une observation d'épithéliome trabéculaire dans un foie cirrhotique, mais les auteurs sentent très bien que quelque chose, dans son évolution, dans sa morphologie, le

distingue du cancer banal, et de même, que l'on ne peut en faire la simple conclusion d'un processus irritatif chronique.

Mais, où le travail de MM. Rénon, Géraudel et Monier-Vinard nous paraît difficilement critiquable et même très suggestif, c'est dans le rapprochement qu'ils font de la figure type de l'hépatome — ou de l'adéno-épithéliome trabéculaire — avec l'image du foie des Cyclostomes et du foie embryonnaire.

Nous avons examiné des coupes de foie de Salamandre. Celui-ci n'a pas l'ordination lobulaire, qui existe chez les vertébrés supérieurs. C'est une masse cellulaire pleine, creusée de fentes vasculaires plus ou moins étoilées, dans laquelle on ne retrouve ni système porte, ni système sus-hépatique ; parfois le système plein s'ordonne en travées compactes séparées par de larges lacunes sanguines et cet aspect reproduit bien celui de l'adénome trabéculaire. Un détail cependant, et il a son importance, est caractéristique du foie des cyclostomes : c'est l'état lymphoïde surtout évident à la corticalité, mais en réalité diffus du tissu interstitiel de remplissage. Ce n'est pas un mésenchyme banal, « c'est une formation histologique propre au foie et presque aussi caractéristique chez ces animaux inférieurs, ou dans l'organe de l'embryon; que le parenchyme hépatique lui-même » (Prenant). Or, l'équivalent de ces formations lymphoïdes n'est pas signalé dans l'hépatome.

Si l'on confère la description du type « hépatome » avec la description suivante du foie de l'embryon, on peut se convaincre qu'il y a au moins une analogie frappante : « Pour constituer l'organe adulte, deux ébauches, l'une épithéliale, l'autre vasculo-conjonctive entrent en rapport, et ce rapport est tellement intime que les deux ébauches sont positivement le moule l'une de l'autre. Les deux diverticules, ou le diverticule hépatique simple, né de la face postérieure du duodénum se plissent et bourgeonnent de manière à constituer des cæcums secondaires (tubes ou bourgeons pleins, le fait est discuté). Un caractère essentiel qui distingue le foie de toutes les autres glandes, c'est dans une seconde période de différenciation anatomique, la formation d'anastomoses, entre les extrémités ou

les parties latérales des plus jeunes cæcums, jusqu'alors indépendants. De cette façon, prend naissance un réseau serré de canalicules glandulaires creux ou de cylindres pleins,... La disposition réticulée est commandée par la forme même du milieu dans lequel les bourgeons sont plongés. Ce milieu renferme des cavités vasculaires réunies en un réseau continu et les travées hépatiques, qui remplissent les mailles du réseau, se disposent elles aussi, d'une façon réticulée, de même que dans une éponge, s'enchevêtrent exactement le système des travées et celui des cavités. » (Prenant). Une figure du traité d'Hertwig qui représente cette ébauche hépatique pleine, creusée de larges fentes vasculaires, ou si l'on veut ces cordons hépatiques primitifs, séparés par un réseau vasculaire, reproduit d'une manière schématique le type architectural de l'hépatome, celui que nous avons vu sur nos coupes.

C'est d'après des constatations de cet ordre, et il faut le dire, d'après une hypothèse générale sur la pathogénie des tumeurs que Conheim, Ribbert décrivent l'adénome malin du foie, comme d'origine congénitale, développé aux dépens de restes embryonnaires (comparables aux cellules nævіques), qui végètent et forment tumeur quand une cause cirrhogène vient altérer le foie. L'intervention de cette cause cirrhogène, accessoire, paraît hypothèse d'utilité, pour expliquer la coïncidence maintes fois constatée de l'adénome et de la cirrhose, mais elle n'est nullement nécessaire puisqu'il existe un adénome trabéculaire, un hépatome sans cirrhose, et dans ces conditions, elle doit être rayée de la doctrine générale de l'adénome.

Il reste alors une hypothèse gratuite, que l'on ne peut ni démontrer, ni infirmer objectivement, à savoir, que certaines cellules inclues dans la masse de l'organe, restées à l'état quiescent, sans participer à l'évolution générale, vers le type cellulaire adulte, sont susceptibles, à la suite d'un nescio quid, de proliférer, de donner naissance à une masse volumineuse faisant tumeur, bénigne ou maligne, suivant le cas, ou bien — ce qui est la même chose autrement exprimée — que certaines cellules parvenues à l'état adulte, sont capables de reprendre le

caractère embryonnal pour reconstituer un tissu analogue à celui qui a existé dans les premiers stades du développement. Cette théorie embryonnaire, à notre sens, n'explique pas le pourquoi du développement de l'adénome, dans un foie sain ou dans un foie cirrhotique. Elle exprime simplement, en un raccourci qui est peut-être plus verbal que positif, une analogie morphologique entre le type architectural de l'adéno-épithéliomie trabéculaire, et celui du foie embryonnaire.

A l'appui de la même hypothèse on peut cependant apporter des faits tels celui d'Engelhardt (obs. XXI), où l'adénome s'est trouvé associé à des anomalies morphologiques évidemment congénitales du foie lui-même (absence du lobe carré, telle que la veine ombilicale et le vésicule biliaire se trouvent côte à côte dans le même sillon).

La constatation de tumeurs primitives du foie chez des jeunes et même dans les premiers mois de la vie, lui apporte aussi un certain appoint. Relevons à ce propos quelques cas d'adénomes solitaires : chez un enfant de 4 mois (Ribbert, obs. XXIII) de 2 ans 1/2 (Engelhardt, obs. XXII), de 5 ans (Rokitansky, obs. V), de 17 ans (Salter). Et si l'on se rappelle que l'épithélioma alvéolaire s'associe ou succède souvent à l'épithélioma trabéculaire, tout cancer épithélial primitif du foie chez un jeune apporte un argument du même ordre. Nous signalerons, à titre documentaire, et en partie d'après l'ouvrage de Steffen (81) les cas suivants :

1. Widerhofer (91) : Cancer alvéolaire chez nouveau-né mort au 3e jour.
2. Siebold (78) : Chez un nouveau-né.
3. Langmead (41) : Adénome biliaire congénital, à 5 semaines.
4. Affleck (1) : Carcinome avec métastases pulmonaires, 4 mois.
5. Petrone (59) : Adéno-carcinome, 4 mois.
6. Ch. West (90) : Carcinome médullaire, 8 mois.
7. Emmet Holt (19) : Adéno-sarcome, 9 mois.
8. Max Plaut (63) : Adéno-carcinome, 14 mois.
9. (4) Adénome primitif atypique du foie, 20 mois.

10. Weichselbaum (89) : Adéno-épithéliome, 20 mois.

11. H. F. Wulff (24) : Adéno-épithéliome, pénétration dans la veine porte, 3 ans.

12. A. Koltmann (38) : 2 tumeurs carcinomateuses, 9 ans.

13. Risicato (3) : Adéno-carcinome, 9 ans.

14. Grawitz (27) : Adéno-cancer dans un foie scléreux, 10 ans.

15. Schlesinger (75) : Carcinome, 4 ans.

16. De Saussine. Audrontrellis et Bertrand (74) : Epithelioma primitif, 11 ans.

17. Birch-Hirschfeld (24) : Forme nodulaire de l'adénome avec évolution carcinomateuse, 12 ans.

18. Stephen Smith Burt (3) : Adéno-carcinome, 12 ans.

19. Pye-Smith (66) : Adénome, métastases pulmonaires, 12 ans.

20. G. E. Henschen (30) : Cancer primitif, 14 ans.

21. Engelhart (20) : Cancer primitif, 14 ans.

Ce dernier argument — adénome ou adéno-cancer chez des jeunes — n'est pas sans réplique. Il serait fort surtout, si les tumeurs de cette catégorie ne se voyaient surtout que chez des jeunes; or, c'est plutôt le contraire que nous constatons. Le cancer primitif du foie, quelle qu'en soit la variété, présente son maximum de fréquence après 40 ans « avant 30 ans, il est exceptionnel » (Hanot et Gilbert). et parmi les faits d'adénomes solitaires du foie, que nous avons groupés, plus de la moitié se voient chez des individus qui ont dépassé l'âge moyen de la vie. « D'ailleurs, l'origine embryonnaire, le trouble du développement n'expliquent pas la prolifération néoplasique... Il faut quelque chose de plus, que la simple existence de reliquats de formations embryonnaires pour qu'ils prolifèrent en amas, en masses plus ou moins ordonnées et finalement constituent des tumeurs. En réalité, les tumeurs de l'embryon ou du fœtus sont aussi difficiles à expliquer que celles de l'adulte » (Ménétrier).

A l'étude anatomique de l'adénome solitaire que nous venons d'esquisser, nous n'essaierons pas de joindre une étude clinique. L'histoire clinique de l'adénome solitaire n'a aucun trait caractéristique. L'adénome de petit volume, inclus dans la masse

hépatique, ne se manifeste par aucun symptôme et sa découverte est une pure trouvaille d'autopsie. S'il acquiert un volume suffisant pour faire tumeur, il est bien rare que le diagnostic en soit porté, avec quelque certitude. Les symptômes pourront en être groupés sous trois chefs.

1° Des signes physiques de tumeur sessile ou pédiculée du foie.

2° Des signes de compression des organes du pédicule hépatique, de l'intestin ou de tout autre organe abdominal.

3° Des modifications de l'état général.

Or, un tel syndrome complet ou incomplet peut être réalisé par un grand nombre de tumeurs de l'abdomen, et en particulier par deux affections hépatiques fréquentes, le kyste hydatique et la syphilis hépatique, alors que l'adénome solitaire est malgré tout une rareté. Les réactions biologiques propres à ces deux affections sont indispensables à mettre en pratique, et à ce propos, nous voulons insister sur le soin qu'il faut apporter pour ne pas méconnaître la syphilis.

En 1905, König (37) apportait des observations très démonstratives de ces formes nodulaires de la syphilis hépatique, telles qu'une partie du foie se détache du reste de l'organe sous forme de tumeur et même ne lui reste reliée que par un pédicule fibreux. Voici une de ces observations qui semble calquée sur notre obs. II.

Obs. XXXII (Konig). — Femme de 23 ans, souffrant du foie et des reins depuis des années. Tumeur occupant l'hypochondre et le flanc droit ballottant d'avant en arrière. On ne peut décider si elle appartient au foie ou au rein. Intervention par voie lombaire, rien d'anormal, puis par voie antérieure, on découvre une masse grosse comme les deux poings émanant du lobe hépatique droit, déprimée circulairement et comme pédiculée à sa base, irrégulière et parsemée de nodules arrondies et dures de dimension variable. On admet que l'on est en présence d'un néoplasme secondaire du foie. Or la malade fut ultérieurement soumise au traitement spécifique et tout disparut.

En 1910, à l'Académie de Médecine, M. Brault rapportait un nouveau cas de ces fausses tumeurs abdominales et dans une leçon clinique, M. le Professeur Lejars indiquait les erreurs du diagnostic médico-chirurgical en fait de tumeur hépatique ou juxta-hépatique dues à la syphilis.

Nous insistons sur ce fait, parce que bien souvent, c'est au cours d'une laparotomie pour kyste hydatique le plus souvent, pour cholécystite, pour tumeur quelconque de l'abdomen supérieur ou même du petit bassin [obs. Lapointe (40), obs. P. Duval obs. XXXIII], ou même laparotomie simplement exploratrice que le chirurgien sera amené à découvrir une tumeur hépatique solide, sessile ou pédiculée. Supposons que cette masse soit jugée chirurgicalement extirpable, indépendamment du côté technique que nous ne pouvons discuter, une question assez angoissante se pose. Le diagnostic anatomique au cours de l'intervention est-il assez assuré pour autoriser l'exérèse? Une observation récente qu'a bien voulu nous communiquer M. le Professeur P. Duval et dont nous avons pu étudier les pièces montre bien la difficulté.

Nous reproduisons l'examen histologique qui ne nous a pas permis de conclure en toute certitude.

Obs. XXXIII. — G... Madeleine, 17 ans. Laparotomie pour tumeur de la fosse iliaque droite que l'on sent par le toucher vaginal dans le cul-de-sac droit. Etat général satisfaisant. On trouve une tumeur bosselée du volume des deux poings recouverte par une capsule gris bleuté se détachant par une large base d'un foie qui a sa couleur et sa consistance normale. Le diagnostic porte au cours de l'intervention est : adénome pédiculée du foie. La tumeur est enlevée par petite résection hépatique. La malade meurt 22 heures plus tard, en insuffisance hépatique aiguë. L'autopsie est refusée, mais on peut s'assurer par la plaie opératoire que l'hémostase a été parfaite.

Examen histologique (personnel). — La tumeur est entourée par une enveloppe fibreuse qui envoie dans la profondeur une série de cloisons. Celles-ci se ramifient et s'anastomosent en tous sens formant des lobules de saillie extrêmement variable.

Suivant les points de la tumeur on a affaire à deux aspects histologiques tout à fait différents. Le plus fréquent est l'aspect général d'une cirrhose; des bandes fibreuses épaisses, riches en néo-canalicules biliaires et en cellules rondes, encerclent, segmentent ou dissocient les lobules hépatiques. Les cellules ont la morphologie hépatique normale. Dans certains lobules les travées ont simplement perdu leur orientation normale et les capillaires inter-trabéculaires sont très dilatés. En quelques points, les cellules s'ordonnent autour d'une lumière centrale, quelquefois occupée par un calcul pigmentaire. Dans d'autres lobules, les travées sont complètement disloquées, et on retrouve simplement des cellules isolées par groupes de 2 à 3, atrophiées, encerclées par une sclérose intense, de façon à reproduire l'aspect typique de la cirrhose monocellulaire. Cet aspect évoque immédiatement celui du foie hérédo-syphilitique. Nous n'avons d'ailleurs pas trouvé de plasmomes périvasculaires.

Ailleurs on trouve de larges plages correspondant à la surface de 4 ou

5 lobules dans lesquels la sclérose fait à peu près complètement défaut ou n'apparaît sur les coupes, que sous forme de rares îlots de fibroblastes et de lymphocytes autour d'une lumière vasculaire. Les travées hépatiques sont alors épaisses, formées de cellules claires, hypertrophiées, dessinant une mosaïque irrégulière, sans ordination et sans tendance à l'enroulement, de loin en loin des capillaires extrêmement distendues et cet aspect rappelle de très près celui de l'observation I.

Ce cas s'apparente certainement à l'adénome. Faut-il admettre qu'une cirrhose hérédo-syphilitique a été le point de départ de l'évolution adénomateuse, et ceci en conformité avec la théorie irritative? Nous ne pouvons conclure. Mais le fait nous paraît intéressant à rapprocher de cette autre observation de M. Walther.

Obs. **XXXIV** (Walther). — Homme de 21 ans, tumeur volumineuse de la région épigastrique paraissant faire corps avec le foie, assez dure, bosselée. Réactions de Weinberg et de Bordet-Wassermann négatives toutes 2 à 2 reprises. Épreuve du traitement spécifique qui n'amène aucune modification dans la forme et la consistance de la tumeur. Cette tumeur était connue du malade depuis plus d'un an. On s'arrête au diagnostic d'adénome. Intervention : lobe droit normal et tumeur solide occupant tout le lobe gauche, ayant comme envahi et déplissé le lobe carré. Résection en tissu sain d'une masse hépatique ayant les dimensions suivantes : longueur : 21 centimètres, largeur 14 centimètres, épaisseur 9 centimètres et pesant vide de sang 580 grammes; guérison opératoire.

L'examen histologique (Dr Touraine) montre « qu'il s'agit non point d'un adénome vrai, mais d'une cirrhose hypertrophique parcellaire, véritable cirrhose enkystée ».

Une autre question se pose, à propos du traitement chirurgical, qui peut conduire à des résections hépatiques étendues. C'est celle de la capacité fonctionnelle des adénomes. Ces larges résections suppriment-elles une portion de parenchyme fonctionnellement utile et exposent-elles particulièrement à l'insuffisance hépatique aiguë après anesthésie? C'est à quoi il est assez difficile de répondre objectivement.

La coloration vert foncé, les concrétions pigmentaires ne laissent guère de doute sur la capacité biligénique de cette variété de tumeur, et nous savons que les métastases du goître malin sécrètent des produits capables d'empêcher l'apparition du myxœdème opératoire après ablation totale du corps thyroïde. Les exemples de sécrétion fonctionnellement active d'une

tumeur ne manquent pas. La pathologie expérimentale démontre que des résections hépatiques étendues (1/4, 1/2 et même les 3/4 de la masse totale, dans les expériences déjà anciennes de Ponfick) sont parfaitement compatibles avec la survie ; ce n'est donc point tant la capacité fonctionnelle de l'adénome qui importe, que l'état du reste du parenchyme hépatique et le choix de l'anesthésique.

Le pronostic d'avenir dépend évidemment de la nature bénigne ou maligne de la tumeur extirpée. Le dysembryome simple (type Lecène) comporte un pronostic excellent. Si, au contraire, on a affaire à un adénome trabéculaire, il peut y avoir doute. A-t-on surpris la tumeur à son stade de limitation exacte intra-capsulaire, stade d'adénome suivant l'expression classique ? ou la diffusion et la pénétration vasculaire, caractéristiques du stade adéno-épithéliome est-elle déjà réalisée ?

L'histologie peut être impuissante à résoudre le problème.

CONCLUSIONS

I. — L'adénome solitaire du foie est une tumeur primitive développée aux dépens des cellules hépatiques et caractérisée :

1° Par sa limitation exacte et son enkystement parfait.

2° Par son développement dans un foie indemne de tout processus d'hépatite chronique.

II. — Le volume de ces tumeurs est variable depuis celui d'une noisette, jusqu'à celui d'une tête de fœtus. Les plus petites tumeurs restent complètement latentes et leur découverte est une pure trouvaille d'autopsie. Les plus volumineuses se révèlent, en clinique, avec une symptomatologie de tumeur hépatique, faisant voussure à la manière du kyste hydatique, qu'elles peuvent simuler parfaitement, mais elles peuvent aussi s'énucléer restant appendues au foie par un pédicule plus ou moins large, et de ce fait, réaliser un syndrome plus ou moins complexe de tumeur volumineuse de l'abdomen.

Il n'est pas indifférent, à leur propos, de rappeler que la syphilis hépatique peut se présenter, en clinique, avec toutes les allures d'une tumeur hépatique et même abdominale.

III. — L'anatomie macroscopique, l'histologie, et l'évolution clinique conduisent à distinguer dans le groupe des adénomes solitaires deux catégories bien distinctes :

A. — Un adénome bénin : tumeur encapsulée, énucléable, reproduisant la structure du foie normal ; une partie plus ou moins volumineuse de la masse hépatique est séparée du reste de l'organe par une capsule. Les cellules revêtent le type

hépatique, mais sans ordination lobulaire ; les canaux excréteurs sont rares ou même tout à fait absents, le type cyto-architectural est alors celui d'une glande vasculaire sanguine. Les vaisseaux dilatés forment souvent à la périphérie ou en plein cœur de la masse tumorale, des angiomes capillaires ou caverneux.

L'origine dysembryoplastique rend au mieux compte de ces néoformations, qui méritent le nom de *Dysembryomes hépatiques simples.*

B. — 1° La seconde catégorie a trait à des tumeurs enkystées, mais non encapsulées, non énucléables, dont la structure est celle classiquement décrite sous le nom *d'adénome ou d'adéno-épithéliome trabéculaire.*

2° L'évolution en est le plus souvent maligne. La durée très prolongée (20 ans dans un cas) permet d'admettre un stade initial de limitation efficace par la barrière conjonctive. C'est le stade d'adénome, le stade chirurgical.

Mais ces tumeurs tendent à pénétrer dans les vaisseaux et à essaimer en noyaux multiples intra-hépatiques, sous forme de cancer nodulaire primitif du foie. Il est remarquable que ces noyaux secondaires, tout comme la tumeur primitive, tendent à se limiter par une enveloppe fibreuse. Celle-ci est d'ailleurs impuissante à arrêter la diffusion du processus cancéreux.

3° La comparaison de cet adénome trabéculaire infectant avec l'adénome trabéculaire des cirrhoses, montre qu'il y a identité morphologique et évolutive entre ces deux variétés.

L'absence de tout processus d'hépatite chronique surajouté à l'adénome trabéculaire solitaire en fait le principal intérêt et conduit à douter de la légitimité de la théorie irritative du cancer, qui dans le cas particulier de l'adéno-cancer avec cirrhose trouvait une occasion privilégiée de faire sa preuve. Il serait sans doute prématuré de dénier à l'inflammation chronique toute action dans le déterminisme du cancer hépatique, type épithéliome trabéculaire, vu l'argument de fréquence et les constatations objectives des auteurs qui ont observé tous les stades successifs de la transformation cancéreuse, à partir des

lésions de l'inflammation chronique. Mais ce n'est là qu'un des éléments déterminants et ce n'est sans doute pas le principal.

4° La comparaison de la même tumeur avec l'hépatome de Rénon, Géraudel et Monier-Vinard montre la même identité morphologique et évolutive. Au sens de ces auteurs, on peut dire que l'adénome trabéculaire solitaire infectant est un hépatome sans hépatite.

5° On ne peut cependant admettre : que la comparaison du type cyto-architectural de l'adénome infectant, de l'hépatome, avec le foie des cyclostomes, avec le foie de l'embryon humain ; que la rencontre de ces tumeurs chez des jeunes et même dans les premiers mois de la vie, constituent une démonstration de leur caractère « embryonnal » et des théories embryonnaires du cancer. La malfaçon congénitale par dysembryoplastie explique de manière satisfaisante une anomalie morphologique; elle ne dit pas pourquoi cette anomalie est le siège d'un cancer.

IV. — A côté de l'adénome solitaire du foie, il y a lieu de placer dans un groupe spécial, des tumeurs de cet organe, susceptibles de se pédiculiser, où l'examen histologique révèle : soit une cirrhose parcellaire enkystée ; soit côte à côte une cirrhose parcellaire et un adénome (type dysembryome). Ce sont là des faits d'attente pour lesquels nous n'avons pas d'interprétation satisfaisante.

Vu : le Président,
TEISSIER

Vu : Le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.
APPELL

BIB LIOGRAPHIE

1 **Affeck**. — *Transact. of the Edimburgh obstetrical Soc.* Vol. IV.

2 **O. d'Alloco**. — Sull. Adenoma epatico. *Riforma medica*, 1908 nos 11-12.

3 *Archives de Médecine des enfants* (1906). Cancer du foie chez l'enfant (Revue générale).

4 *Archiv. für Kinderheilk ans dem St-Josephkinderspital*, 1886, VII. p. 138.

5 **Auvray (M.)**. — Etude expérimentale sur la résection du foie. *Revue de Chirurgie*, 1897.

6 **Barbacci**. — Dell adenoma solitario del fegato. *Clinica Moderna*, 1900, vol. VI, n° 38.

7 **Brault (A.)**. — Sur quelques variétés rares de syphilis hépatique, *Acad. de Médecine*, 3 Mai 1910. Analysé in *Sem. Médicale*, 1910, p. 213.

8 **Brault (A.) et Legry (Th.)**. — Article Foie in Cornil et Ranvier, 3e édition, 1912. T. IV.

9 **Brault (A.). et Masson (P.)**. — Adéno-épithél. du foie avec généralisation à l'épiploon et au péritoine. *Soc. Anat.*, Mai 1910.

10 **Cailliau et Burileano**. — Adéno-cancer du foie avec cirrhose. *Soc. Anat.*, Juillet 1913.

11 **Collinet**. — Note sur un Epith. primitif du foie accomp. d'adénome d'hyperplasie diffuse et de cirrhose. *Soc. Anat.*, Avril 1893.

12 **Darier (J.)**. — Adénome du foie. *Soc. Anat.*, Avril 1892.

13 **Debeyre**. — Le foie est-il d'origine endodermique ou mésodermique? *Bibliographie anatomique*, T. 19, 1909.

41 **Dévé (F.)**. — L'adénome massif du foie. *Normandie médicale*, 1er Avril 1913.

15 **Dominici et Merle**. — Tumeur composite du foie. Epithél. et sarcomes embryonnaires greffés sur une cirrhose. *Arch. Méd. Exp. et Anat path.*, 1909, n° 2 (Mars).

16 **Dufournier**. — Cirrhose de Laënnec à marche rapide avec ictère. Adénome du foie. *Soc. Anat.*, Juillet 1892.

17 **Dürr (M.)**. — Cancer avec cirrhose (Adénome). *Soc. Anat.*, Juin 1891.
18 **Duval (P.)**. — Adénome solitaire nodulaire du foie. *Soc. de Chirurgie*, 21 Avril 1920.
19 **Emmet Hold**. — *Arch. of Ped.*, Avril 1905.
20 **Engelhardt**. — *Munch. Mediz. Wochensch.*, 1900, 47, p. 631.
21 — Uber das multiple und solitare adenome der Leber. *Deutsche Archiv. fur klin. mediz.*, 1898. Bd. 60.
22 **Fiessinger (N.)**. — La cellule hépatique. *Revue générale d'Histologie.*
23 **Géraudel (E.)**. — Parenchyme hépatique et voies biliaires sont deux formations génétiquement indépendants. *Journal de l'Anatomie*, 43, 1907.
24 **Gerhardt**. — *Handbuch der Kinderkr.*, Bd IV, 1878.
25 **Gilbert (A.)**. — *Contribution à l'étude du cancer primitif du foie. Du cancer massif du foie*, Th. Paris, 1886.
26 **Gilbert (A.) et Derignac**. — Cancer adénoïde du foie. *Gaz. Médic.*, Paris, 1884.
27 **Grawitz**. — *Deutsche mediz. Wochensch*, 1903, n° 36.
28 **Hartmann (H.)**. — Adénome du foie. Cholécyte, cholécystectomie. Résection du foie, guérison. *Soc. de Chirurgie*, 28 Avril 1920.
29 **Hanot (V.) et Gilbert (A.)**. — *Etudes sur les maladies du foie*, 1888.
30 **Henschen (G.-E.)**. — *Upsala la Kareförens*, XX, 3, p. 240.
31 **Herxheimer**. — Sur un cas d'adéno-carcinome du foie. *Zentrabl. für path. anat.*, Bd XIII et Bd XVII.
32 **Hertwig (O.)**. — *Embryologie*, 1891.
33 **Hoffmann (E.)**. — Grosses Adenom der Leber. *Wirchows Archiv.*, 1867.
34 **Jonnesco Mihaiesti**. — Adéno-carcinome du foie avec cellules géantes, greffes métastatiques du péritoine, processus d'autolyse. *Soc. Anat.*, Mai 1910.
35 **Kelsch (A.) et Kiener (P.-L.)**. — Contribution à l'histoire de l'adénome du foie. *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1876.
36 **Klob (J.)**. — Zur path. anat. der Leber. Fall von akutergelber atrophie-Scheinbare leberadenoïde. *Wiener mediz. Wochensch.*, 1865.
37 **Konig**. — La part de la syphilis hépatique dans le diagnostic des tumeurs de l'abdomen. *Berlin klin. Wochensch.*, 6 Février 1905.
38 **Koltmann (A.)**. — *Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte*, 21, 1873.
39 **Kousnetzoff et Pensky**. — La résection partielle du foie. *Revue de chirurgie*, 1896, p. 501 et p. 954.
40 **Lapointe**. — Cancer primitif du foie simulant une tumeur fibreuse de l'utérus et extirpé par laparotomie. *Soc. Anat.*, Octobre 1896.

41 **Langmead** (F.). — A case of congenital adenoma of the liver. *Royal Soc. of med.* Décembre 1912.

42 **Lancereaux**. — Contribution à l'étude de l'hépato-adénome. *Gazette médicale de Paris*, 1867, nos 45-50-52.

43 — La cirrhose secondaire, *Leçons de clinique médicale.*

44 **Lecène** (P.). — Un cas d'adénome solitaire volumineux du foie. *Revue de gynécologie et de chirurgie abdominale*, n° 6, Décembre 1912.

45 **Lejars** (F.). — Les grosses tumeurs syphilitiques du foie. *Semaine médicale*, 11 Mars 1914.

46 **Letulle**. — Hérédosyphilis, foie ficelé et amyloïde. Cancer trabéculaire développé au contact de cicatrices mutilantes scléro-gommeuses anciennes. *Soc. Anat.*, Décembre 1909.

47 **Letulle et Nattan-Larrier**. — *Précis d'anatomie pathologique*, 1912.

48 **Lucien et Harter**. — Néoplasme hépatique primitif. Soc. de Médecine de Nancy. *Revue médicale de l'Est*, 1908, p. 644.

49 **Mahomed**. — *Transact of the path. Soc of London*, 1874, Vol. XXV.

50 **Ménétrier** (P.). — Le cancer, in Tr. Gilbert et Thoinot.

51 **Merklen** (P.). — Note sur un cas de cirrhose avec adénome généralisé du foie. *Revue de Médecine*, 1883.

52 **Milian**. — Adénome du foie avec cirrhose pigmentaire. *Soc. Anat.*, Mars 1897.

53 **Monier-Vinard** (R.). — *Sur un nouveau type de tumeur primitive du foie : l'hépatome*, Th. Paris, 1910.

54 **Nadal** (P.). — Tumeurs multiples du foie de types histologiques différents. *Soc. Anat.*, Juillet 1910.

55 — Trois cas d'adénomes vrais glandulaires du foie. Exemples de dégénérescence cancéreuse. *Soc. Anat.*, Juillet 1913.

56 **Parcelier (A.) et Fromaget (H.)**. — Contribution à l'étude des néoplasmes du foie à foyers originels multiples. *Arch. méd. exp. et anat. path.*, n° 2, Mars 1912.

57 **Parkes-Weber**. — A case of bile producing primary malignant tumour of the liver (Malignant adenoma). *The Lancet*, 16 Avril 1910.

58 **Pépère**. — *Tumeurs malignes primitives du foie*. Naples, 1902.

58 — Tumeur primitive du foie, originaire d'un foyer aberrant de la capsule surrénale. *Arch. Méd. Exp.*, 1902.

59 **Petrone**. — Adéno-carcinome primitif du foie chez un nourrisson de 4 mois. *La Pediatria*, 1907, n° 3, p. 179.

60 **Peyron (A.)**. — Tumeur épithéliale du foie à cellules argentaffines. *Ass. franc. pour l'étude du cancer*, 17 Mai 1920.

61 **Philippe**. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. Epithél. trabéculaire. *Soc. anat.*, Mai 1893.

62 **Pilliet.** — Note sur l'évolution de l'adénome du foie. *Soc. anat.*, Juillet 1892.

63 **Plaut (Max).** — *Archiv. fur kind.*, 1906.

64 **Prenant (A.).** — *Embryologie de l'homme et des vertébrés.* T. II. Organogénie.

65 **Prenant (A.) et Bouin (P.).** — *Traité d'Histologie.* T. II.

66 **Pye Smith.** — *The Lancet*, 1880, I, p. 405.

67 **Rénon (L.), Géraudel (E.) et Monier-Vinard (R.).** — L'hépatome, tumeur primitive du foie. *Presse médicale*, 12 Janvier 1910 et *Arch. méd. exp. et anat. path.* T. XXII, 2 Mars 1910.

67 *bis* **Ribadeau-Dumas et de Laulerie.** — Cancer primitif du foie à évolution lente. *Soc. Méd. Hôp.*, 23 Juillet 1920.

68 **Ribbert.** — L'adénome malin du foie. *Deutsche mediz. Wochensch.*, 16 Septembre 1909.

69 — Adénome malin congénital. *Deutsche mediz. Wochensch.*, 1911, p. 143.

70 **Roux.** — Tumeur pédiculée du lobe droit. Intervention, guérison. *Revue médic. de la Suisse romande*, 1897, n° 2.

71 **Sabourin (Ch.).** — *Contribut. à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie.* Th. Paris, 1881.

72 **Sabourin (Ch.).** — La glande biliaire et l'hyperplasie nodulaire du foie. *Revue de médecine*, 1884.

73 **Sabrazès.** — Régénération, cicatrisation, extirpation partielle du foie, in *Dict. de Physiologie*, de Ch. Richet.

74 **De Saussine, Androtiellis et Bertrand (I.).** — *Arch. Méd. des Enfants*, 1917.

75 **Schlesinger.** — *Jahrb. für. Kinderheilk.* Bd. 55, 1902.

76 **Schlimpert.** — Un cas de cancer du foie à noyau unique guéri par l'opération. *Monatsch. für geburtshülfe u. Gynäkologie.* Sept. 1913.

77 **Segond (P.).** — Treize cas de tumeurs cancéreuses pédiculées du foie réséquées sans diagnostic. *Soc. de Chirurgie*, 2 Déc. 1896.

78 **Siebold.** — *Canstatt's Jharesber* 1854, IV, p. 319.

79 **Siegenbeck van Heukelom.** — *Zieglers beiträge*, 1894.

80 **Simmonds (M.).** — Die Knotige hyperplasie und das adenom der leber. *Deutsche Archiv. für klin. Medicin.* Vol. 34, 1884, p. 388.

81 **Steffen.** — *Die malignen geschwülste im Kindesalter*, Stuttgart, 1903.

82 **Starr (G.).** — Un cas d'hypernéphrome dans le ligament falciforme du foie. *Annales of Surgery*, Sept. 1917.

83 **Terrier (F.) et Auvray (M.).** — Les tumeurs du foie au point de vue chirurgical. Etude sur la résection du foie. *Rev. de Chirurgie*, 1898.

84 **Théodorow**. — Zur Kenntnissder primaren Leberkarzinome, *Virchows Archiv.*, 1908, T. 193.

85 **Tollemer**. — Cancer primitif du foie avec cirrhose. *Soc. Anat.*, Nov. 1891.

86 **Tuholske**. — Adénome du foie. *American Journal of Surgery*, 1912, p. 52.

87 **Wagner (E.)**. — Falle von neubildung von Lebersubstanz in Ligamentum susp. hepatis. *Arch. der Heilkunde*, 1861. Heft, 5.

88 **Walther**. — Résection du lobe gauche du foie. *Soc. de Chirurgie*, 30 Juillet 1913.

89 **Weichselbaum**. — *Arch. für Kind.*, 1886, VII, p. 138.

90 **West (Ch.)**. — *Diseases of Infancy and Childhood*, 1865, p. 706.

91 **Widerhofer (H.)**. — *Ihahrb. fur Kinderheilk.* Bd. 2, 1859.

92 **Willigk**. — Beitrage zur histogenèse des Leberadenomes. *Arch. für path. anat. u. phys.* Bd. 51, Heft, 2.

93 **Yeomans**. — Carcinome primitif du foie avec observation d'un malade guéri au delà de 2 ans après intervention. *Journal of American medical Association*, 29 Mai 1909.

Coulommiers. — Imprimerie Ernest DESSAINT